



REÇU 15 OCT. 2004

OMPI PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 06 SEP. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE 69 INPI LYON LIEU 0308174 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 04 JUIL. 2003		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE bioMérieux A l'attention de Elisabeth DORGET Chemin de l'Orme 69280 Marcy l'Etoile	
Vos références pour ce dossier (facultatif) HXHV1			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/>	
		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Séquences nucléiques et protéiques du virus HXHV et utilisations			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		bioMérieux	
Prénoms			
Forme juridique		S.A.	
N° SIREN		6173620399	
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	Chemin de l'Orme	
	Code postal et ville	69280 Marcy l'Etoile	
	Pays	France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		04.78.87.52.53 N° de télécopie (facultatif) 04.78.87.21.16	
Adresse électronique (facultatif)		anneloes.tuzet@eu.biomerieux.com	
		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

4 JUIL 2008 réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE **69 INPI LYON**

LIEU

0308174

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

08 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (Elisabeth)			
Nom		DORGET	
Prénom		Elisabeth	
Cabinet ou Société		bioMérieux	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 10871	
Adresse	Rue	Chemin de l'Orme	
	Code postal et ville	[6][9][2][8][10] Marcy l'Etoile	
	Pays	France	
N° de téléphone (facultatif)		04.78.87.50.23	
N° de télécopie (facultatif)		04.78.87.21.16	
Adresse électronique (facultatif)		elisabeth.dorget@eu.biomerieux.com	
7 INVENTEUR(S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG [] [] [] [] []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input checked="" type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input checked="" type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», Indiquez le nombre de pages jointes		1	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Elisabeth DORGET PG 10871 Inventeur		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...

BR/SUITE

4 JUIN 2003
 REMISE DES PIÈCES
 DATE **69 INPI LYON**
 LIEU
0308174
 N° D'ENREGISTREMENT
 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 @ W /210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		HXHV1	
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> N°	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M.)	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Domicile ou siège	Rue	101, rue de Tolbiac	
	Code postal et ville	75151 Paris CEDEX 13	
	Pays	France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Code APE-NAF		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
1 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
Elisabeth DORGET PG 10871 Ingénieur Brevets			

L'hépatite est la plus importante des maladies transmissibles. Le mode de transmission est le plus souvent la transfusion, la transplantation d'organes et l'hémodialyse, mais l'hépatite peut également être transmise par ingestion de nourriture ou d'eau contaminée et par contact entre individus.

Les hépatites virales sont induites par divers agents viraux qui se distinguent les uns des autres par leurs génomes et leurs modes de répllication. Les hépatites virales causent des dommages au niveau du foie avec des degrés variables de sévérité. Près d'un milliard de personnes dans le monde souffrent d'hépatites virales. Il existe des risques graves dans les formes chroniques des hépatites qui peuvent évoluer en cirrhose ou hépatocarcinome. Les hépatites virales peuvent être diagnostiquées par mise en évidence de symptômes bien définis, tels que la jaunisse, des taux élevés de transaminases (aspartate transaminase ou AST, alanine transaminase ou ALT, lactate déshydrogénase ou LDH), et des lésions hépatiques. Mais malgré la connaissance de différents virus des hépatites A, B, C, D, E, G et TTV, 5% de toutes les hépatites et 40% des hépatites fulminantes demeurent inexpliquées, d'où l'hypothèse de l'existence de virus inconnus des hépatites. Ces hépatites sans étiologie connue sont aussi bien post-transfusionnelles que sporadiques, chroniques ou fulminantes. Elles sont communément appelées hépatites X.

Les virus des hépatites G (GBV-A, GBV-B, GBV-C) et TTV récemment identifiés ne semblent pas être pathogènes chez l'homme et ne peuvent donc pas expliquer les cas d'hépatites sans étiologie connue ou hépatites X.

A partir d'un cas d'hépatite grave sans étiologie connue, d'un patient chez lequel un traitement à l'interféron a permis de normaliser les transaminases, un nouveau virus dénommé HEHV, associé aux hépatites X, a été identifié. Ce virus a été isolé de la culture de cellules humaines.

moins partiellement simple brin qui comprend une ou plusieurs trames de lecture codant pour une ou des protéine(s) ou polyprotéine(s), le génome comprend une séquence nucléotidique susceptible de s'hybrider à la séquence nucléotidique XH ou à la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence XH. La séquence XH est représentée dans l'identificateur de séquences de la présente demande en SEQ ID NO :1. La séquence XH est riche en GC (62%) et présente quatre trames de lecture ouvertes (ORF1, ORF2, ORF3, ORF4). Cette séquence isolée a été caractérisée et aucune homologie de séquences avec l'ADN génomique humain et avec les séquences présentes dans les bases de données n'a été retrouvée. Toutes les informations concernant le virus HXHV sont contenues dans la demande de brevet PCT/FR02/04578 déposée aux noms des demanderesses.

Les présents inventeurs ont maintenant isolé et caractérisé une nouvelle séquence nucléotidique du virus HXHV. Cette séquence, dénommée XH1 est riche en GC (61,2%), ce qui est comparable avec la teneur en GC de la séquence XH isolée précédemment. La séquence XH1 est référencée dans l'identificateur de séquences en SEQ ID NO : 4. La séquence XH1 ne présente aucune homologie ou identité significative avec toutes les séquences disponibles dans les bases de données. Elle présente 5 trames de lecture ouvertes. Les séquences ADN correspondant auxdites trames de lecture ouvertes sont respectivement identifiées en SEQ ID NOS 5 à 9 dans l'identificateur de séquences. Comme il est de nature courante dans le domaine de la virologie, les présents inventeurs ont généré le brin ADN complémentaire de la séquence XH1 et ont également recherché s'il existait de potentielles trames de lecture ouvertes sur le brin ADN complémentaire. Ils ont identifiés 8 trames de lecture ouvertes qui sont respectivement représentées en SEQ ID NOS 10 à 17. Les séquences polypeptidiques correspondant

auxdites trames de lecture sont respectivement identifiées en SEQ ID NOS : 18 à 30 dans l'identificateur de séquences. Les séquences précitées et leurs fragments sont utilisés pour la détection du virus HXHV.

5 Ainsi, la présente invention concerne :

- une séquence d'acide nucléique susceptible d'être obtenue à partir du génome du virus HXHV, ladite séquence d'acide nucléique comprenant ou consistant en SEQ ID NO : 4.

10 - un fragment nucléotidique d'ADN isolé comprenant ou consistant en une séquence nucléotidique ADN ou ARN d'au moins 12 nucléotides contigus, de préférence d'au moins 15 ou d'au moins 18 nucléotides contigus, et avantageusement d'au moins 20 ou 21 nucléotides contigus, de la séquence
15 nucléotidique ADN SEQ ID NO : 4 ou de la séquence ADN complémentaire de SEQ ID NO : 4 ; ou d'une séquence nucléotidique qui présente, sur au moins 12 nucléotides contigus, de préférence sur au moins 15 ou au moins 18 nucléotides contigus, et avantageusement sur au moins 20
20 ou au moins 21 nucléotides contigus, au moins 90%, de préférence au moins 92%, 95% ou au moins 98%, 99% d'homologie ou d'identité par rapport à la séquence représentée en SEQ ID NO : 4 ou par rapport à séquence ADN complémentaire de SEQ ID NO : 4 ; à l'exclusion des
25 fragments qui consistent en une des séquences nucléotidiques suivantes : TAGTCGAGACTCAACCATCGC, CCCGCCCCGCTGATGAAAAG et des séquences nucléotidiques complémentaires desdites séquences ; ou à la condition que sur 20 nucléotides ou 21 nucléotides contigus ledit
30 fragment nucléotidique d'ADN ne présente pas 100% d'homologie ou d'identité avec un fragment nucléotidique de la séquence référencée SEQ ID NO : 1 ou de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 1. Ledit fragment est en particulier choisi parmi les fragments dont lesdits
35 nucléotides contigus appartiennent à l'un des segments suivants :

nucléotide 2 et se termine au nucléotide 286 de SEQ ID NO :4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 4 et se termine au nucléotide 144 de SEQ ID NO :4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 180 et se termine au nucléotide 1004 de SEQ ID NO :4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 614 et se termine au nucléotide 820 de SEQ ID NO :4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 1228 et se termine au nucléotide 1314 de SEQ ID NO :4 ou les fragments complémentaires ; un segment dont la séquence commence au nucléotide 1283 et se termine au nucléotide 1197 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO :4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 1264 et se termine au nucléotide 1067 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 1209 et se termine au nucléotide 1099 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 819 et se termine au nucléotide 736 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 800 et se termine au nucléotide 6 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 784 et se termine au nucléotide 629 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 610 et se termine au nucléotide 410 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, un segment dont la séquence commence au nucléotide 391 et se termine au nucléotide 221 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou les fragments complémentaires ; et de préférence un fragment comprenant ou consistant en l'une quelconque des séquences SEQ ID NOs : 5 à 17 ou en l'une quelconque des séquences ADN complémentaires de SEQ ID NO : 5 à 17;

- le produit de transcription la séquence comprenant ou consistant en SEQ ID NO : 4 ou le produit de transcription d'un fragment tel que défini ci-dessus, ou

le produit de transcription de la séquence comprenant ou consistant en la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ;

- une molécule d'ADN qui comprend ou consiste en une séquence nucléotidique ADN représentée en SEQ ID NO : 4 ou en ce qu'elle comprend au moins un fragment nucléotidique ADN tel que défini ci-dessus ou leurs séquences complémentaires ;

- une molécule d'ARN qui comprend ou consiste en une séquence nucléotidique ARN qui est le produit de transcription d'une séquence nucléotidique ADN représentée en SEQ ID NO : 4 ou de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou qui est le produit de transcription d'au moins un fragment tel que défini ci-dessus ou leurs séquences complémentaires.

L'homologie et identité ci-dessus recouvre les équivalents fonctionnels de la séquence SEQ ID NO : 4, c'est à dire les séquences ADN dans lesquelles au moins un codon peut être remplacé par un autre codon tout en codant pour un acide aminé identique. On parle de dégénérescence du code génétique. Ainsi, les codes de l'arginine, de la sérine et de la leucine présentent une dégénérescence d'ordre 6 (c'est à dire qu'il y a six codons différents pour chacune d'elle), tandis que les codes d'autres acides aminés, tels que l'acide glutamique, la glutamine, la tyrosine, l'histidine et quelques autres présentent une dégénérescence d'ordre 2. De tous les acides aminés seuls le tryptophane et la méthionine ont une dégénérescence d'ordre 1. Il est donc clair que pour l'expression d'un polypeptide dont la séquence est représentée en SEQ ID NOs : 18 à 30, on peut utiliser des séquences d'acides nucléiques variantes et fonctionnelles dont les compositions en codons sont différentes de la séquence d'acide nucléique représentée en SEQ ID NO : 4 ou de sa séquence complémentaire.

L'homologie ou identité définie ci-dessus vise également les séquences homologues de la séquence SEQ ID NO : 4.

particulier celles issues de la variabilité naturelle. En effet, il est bien connu des spécialistes que les virus ont des taux relativement élevés de mutations spontanées ou induites.

5 L'invention concerne également :

- un polypeptide comprenant une séquence polypeptidique codée par une séquence ou par un fragment tel(le) que défini(e) ci-dessus ou par leurs équivalents fonctionnels ou par une séquence nucléotidique qui
10 présente au moins 90% d'homologie ou d'identité, de préférence au moins 95% d'homologie ou d'identité et avantageusement au moins 98% d'homologie ou d'identité par rapport à la séquence représentée en SEQ ID NO : 4 ou par rapport à la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à
15 la condition que les séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC, CCCGCCCCGCTGATGAAAAG, les séquences nucléotidiques complémentaires desdites séquences soient exclues ; ou à la condition que sur 20 nucléotides ou 21 nucléotides contigus le fragment nucléotidique d'ADN ne présente pas
20 100% d'homologie ou d'identité avec un fragment nucléotidique de la séquence référencée SEQ ID NO : 1 ou de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 1;

- un polypeptide dont la séquence polypeptidique comprend ou consiste en l'une quelconque des séquences SEQ
25 ID Nos 18 à 30 ou en une séquence polypeptidique fonctionnellement équivalente auxdites séquences ;

- un fragment polypeptidique, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence peptidique d'au moins 4 acides aminés, de préférence d'au moins 5 ou 6 acides
30 aminés et avantageusement d'au moins 7 acides aminés, de préférence encore d'au plus 15 acides aminés, en particulier de 6 à 15 acides aminés et avantageusement de 6 à 10 ou de 8 à 12 acides aminés de l'une quelconque des séquences peptidiques représentées en SEQ ID NO : 18 à 30
35 ou d'une séquence peptidique fonctionnellement équivalente auxdites séquences SEQ ID NO : 18 à 30 ; étant entendu que

par séquence peptidique fonctionnellement équivalente on entend une séquence peptidique qui est reconnue par des anticorps dirigés contre le virus HXHV ;

5 - un fragment polypeptidique qui comprend ou qui consiste en une séquence peptidique représentée en l'une quelconque des SEQ ID NOS : 18 à 30 ou une séquence peptidique fonctionnellement équivalente à l'une quelconque des SEQ ID NOS : 18 à 30 ; étant entendu que par séquence peptidique fonctionnellement équivalente on
10 entend une séquence peptidique qui est reconnue par des anticorps dirigés contre le virus HXHV.

Par "polypeptide", on désigne un peptide, à l'état isolé, présentant un enchaînement d'un nombre variable d'acides aminés, tel qu'un oligopeptide, une protéine, une
15 protéine de fusion, un peptide de fusion, un peptide de synthèse. Un polypeptide peut être obtenu par différentes techniques bien connues de l'homme du métier, et notamment par synthèse chimique ou par des techniques de recombinaison génétique. Les polypeptides selon
20 l'invention peuvent être obtenus par des méthodes de synthèse classique, par exemple avec un synthétiseur automatique de peptides, ou par les techniques de génie génétique comprenant l'insertion d'une séquence d'ADN codant pour ledit polypeptide dans un vecteur d'expression tel qu'un plasmide ou un virus, et la transformation de
25 cellules avec ce vecteur d'expression et culture de ces cellules.

Par séquence peptidique fonctionnellement équivalente à une séquence peptidique de référence, on entend une
30 séquence d'acides aminés modifiée par insertion et/ou délétion et/ou substitution et/ou allongement et/ou raccourcissement et/ou modification chimique d'un ou plusieurs acides aminés, pour autant que ces modifications préservent substantiellement voire développent les
35 propriétés immunoréactives de l'antigène peptidique de référence.

Ainsi, on entend par séquences fonctionnellement équivalentes des séquences qui conservent les propriétés immunoréactives de SEQ ID Nos 18 à 30 ou de leurs fragments, notamment les séquences dans lesquelles un ou plusieurs acide(s) aminé(s) est ou sont substitué(s) par un ou plusieurs autres acides aminés ; les séquences dans lesquelles un ou plusieurs acide aminé de la série L est remplacé par un acide aminé de la série D, et vice-versa ; les séquences dans lesquelles on a introduit une modification des chaînes latérales des acides aminés, telle qu'une acétylation des fonctions amines, une carboxylation des fonctions thiols, une estérification des fonctions carboxyliques ; une modification des liaisons peptidiques telles que par exemple des liaisons carba, rétro, inverso, retro-inverso, réduites et méthylène-oxy.

Par exemple un ou plusieurs acide(s) aminé(s) dans les séquences des polypeptides de l'invention peuvent être substitué(s) par un ou plusieurs autre(s) acide(s) aminé(s) de polarité similaire qui agissent comme des équivalents fonctionnels. Des substitutions pour un acide aminé dans des séquences polypeptiques d'intérêt peuvent être déterminées à partir d'autres membres de la classe auquel l'acide aminé appartient. Par exemple, les acides aminés non polaires (hydrophobes) comprennent l'alanine, la leucine, l'isoleucine, la valine, la proline, la phénylalanine, la tryptophane, la méthionine. Les acides aminés neutres polaires comprennent la glycine, la sérine, la thréonine, la cystéine, la tyrosine, l'asparagine, la glutamine. Les acides aminés chargés positivement (basiques) comprennent l'arginine, la lysine et l'histidine. Les acides aminés chargés négativement (acides) comprennent l'acide aspartique et l'acide glutamique. D'autres substitutions pour un acide aminé dans des séquences polypeptidiques d'intérêt peuvent être déterminées à partir des informations contenues dans l'article de Kramer A. et al. (Molecular Immunology, Vol.

32, N°7, pp. 459-465 (1995)). Ces auteurs ont constitué des banques dans lesquelles pour réduire le problème de l'explosion combinatoire du nombre de molécules, ils ont utilisés des groupes d'acides aminés constitués d'acides aminés ayant des propriétés physico-chimiques similaires et ce sont les acides aminés regroupés dans chacun de ces six groupes, listés ci-dessous, qui sont considérés principalement comme équivalents dans la présente invention.

- 10 Groupe 1 : alanine, proline, glycine.
- Groupe 2 : acide aspartique, acide glutamique.
- Groupe 3 : histidine, lysine, arginine.
- Groupe 4 : asparagine, glutamine, sérine, thréonine.
- Groupe 5 : phénylalanine, tyrosine, tryptophane.
- 15 Groupe 6 : isoleucine, leucine, valine, méthionine.

L'équivalence d'une séquence peptidique par rapport à une séquence peptidique de référence peut être définie par son identité ou son homologie, exprimée en pourcentage, avec ladite séquence de référence. Ce pourcentage est déterminé, pour une suite d'un nombre donné d'acides aminés contigus, par alignement des deux séquences, déplacement de l'une par rapport à l'autre, et comparaison des acides aminés dans les deux séquences. Le pourcentage d'identité est déterminé à partir du nombre d'acides aminés qui sont identiques à des acides aminés de la séquence de référence, dans la même position. Le pourcentage d'homologie est déterminé à partir du nombre d'acides aminés qui sont équivalents à des acides aminés de la séquence de référence, dans la même position.

30 L'invention concerne aussi une cassette d'expression fonctionnelle dans une cellule issue d'un organisme procaryote ou eucaryote permettant l'expression d'une séquence d'acide nucléique ou d'un fragment d'ADN ou d'une molécule d'ADN tels que décrits ci-dessus, placé sous le
35 contrôle des éléments nécessaires à son expression. La cassette d'expression est constituée d'un vecteur de

fonctionnelle dans une cellule issue d'un organisme procaryote, en particulier *E. coli* ou d'un organisme eucaryote, en particulier les cellules provenant d'animaux tels que les mammifères, les reptiles, les insectes, en particulier les cellules COS, CHO, BHK, PK 15, RK 13 ; les lignées cellulaires humaines de l'ostéosarcome (cellules 143 B), les lignées cellulaires humaines HeLa et les lignées cellulaires humaines de l'hépatome (du type HepG2) ; les lignées cellulaires d'insecte (par exemple de *Spodoptera frugiperda*) ; ou eucaryote inférieur, en particulier les cellules de levures, telles que *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*, *Kluveromyces*, *Hanseluna*, *Yarrowia*, *Schwaniomyces*, *Zygosaccharomyces* et *Pichia*, et de préférence choisi parmi les cellules de *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluveromyces lactis* et de *Pichia pastoris*.

L'invention concerne encore un vecteur comprenant ladite cassette d'expression ; une cellule issue d'un organisme procaryote, eucaryote ou eucaryote inférieur, de préférence un organisme eucaryote ou eucaryote inférieur tel que défini ci-dessus ou un vecteur tel que défini ci-dessus ; et le polypeptide susceptible d'être produit par la cassette d'expression, le vecteur ou la cellule.

L'invention a pour objet un procédé pour préparer un polypeptide ou un fragment polypeptidique tel que défini ci-dessus qui consiste à cultiver une cellule hôte répondant aux définitions précédentes dans un milieu de culture approprié, ladite cellule hôte étant transformée avec un vecteur d'expression qui contient une séquence d'acide nucléique ADN telle que définie précédemment ou un fragment nucléotidique ADN tel que défini précédemment ou une molécule d'ADN telle que définie précédemment et, à purifier ledit polypeptide produit jusqu'à un degré de pureté requis.

L'invention a aussi pour objet un polypeptide immunogène, ledit polypeptide comprenant ou consistant en une séquence polypeptidique ou peptidique telle que définie précédemment. Un tel polypeptide immunogène est
5 utilisé pour la production d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux ou de fragments desdits anticorps et l'invention englobe les anticorps monoclonaux ou polyclonaux ou leurs fragments, étant obtenus par immunisation d'un animal mammifère (lapin, rat, souris)
10 avec un tel peptide immunogène.

La production d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux est bien connue de l'homme du métier. On peut citer à titre de référence Köhler G. et Milstein C. (1975) : Continuous culture of fused cells secreting antibody of
15 predefined specificity, Nature 256 :495-497 et Galfre G. et al. (1977) Nature, 266 : 522-550 pour la production d'anticorps monoclonaux et Roda A., Bolelli G.F. : Production of high-titer antibody to bile acids, Journal of Steroid Biochemistry, Vol. 13, pp 449-454 (1980) pour
20 la production d'anticorps polyclonaux. Des anticorps peuvent également être produits par immunisation de souris, de rat ou de lapins avec les particules virales de HXHV. Pour la production d'anticorps polyclonaux et monoclonaux, l'immunogène peut être couplé à de l'albumine
25 sérique (peptide SA) ou à l'hémocyanine de Lymphet Keyhole (peptide KLH) comme support pour l'immunisation. Les anticorps sont ensuite criblés pour leur spécificité en utilisant les techniques habituelles, telles que des tests ELISA ou de Western Blot. Pour la production d'anticorps
30 monoclonaux les animaux sont soumis à une injection d'immunogène en utilisant de l'adjuvant complet de Freund. Les sérums et les surnageants de culture d'hybridome issus des animaux immunisés sont analysés pour leur spécificité et leur sélectivité en utilisant des techniques
35 classiques, telles que par exemple des tests ELISA ou de Western Blot. Les anticorps obtenus sont analysés pour leur spécificité et leur sélectivité en utilisant des techniques classiques, telles que par exemple des tests ELISA ou de Western Blot.

plus spécifiques et les plus sensibles sont sélectionnés. Des anticorps monoclonaux peuvent également être produits *in vitro* par culture cellulaire des hybridomes produits ou par récupération de liquide d'ascite, après injection intrapéritonéale des hybridomes chez la souris. Quel que soit le mode de production, en surnageant ou en ascite, les anticorps sont ensuite purifiés. Les méthodes de purification utilisées sont essentiellement la filtration sur gel échangeur d'ions et la chromatographie d'exclusion ou la chromatographie d'affinité (protéine A ou G). Un nombre suffisant d'anticorps sont criblés dans des tests fonctionnels pour identifier les anticorps les plus performants. La production *in vitro* d'anticorps, de fragments d'anticorps ou de dérivés d'anticorps, tels que des anticorps chimères produits par génie génétique est bien connue de l'homme du métier. Il est avantageux d'utiliser des anticorps humanisés. Les formes " humanisées " d'anticorps non humains, par exemple murins, sont des anticorps chimères qui comprennent une séquence minimale dérivée d'une immunoglobuline non humaine. Pour la plupart, les anticorps humanisés sont des immunoglobulines humaines (anticorps récepteur) dans lesquelles des résidus d'une région hypervariable du récepteur sont remplacés par des résidus d'une région hypervariable d'une espèce donneur (anticorps donneur) non humaine, telle que souris, rat, lapin ou primate non humain, ayant la spécificité, l'affinité et la capacité souhaitées. Dans certains cas, les résidus (FR) de la région Fv de l'immunoglobuline humaine sont remplacés par des résidus correspondants non humains. De plus, les anticorps humanisés peuvent comprendre des résidus qui ne sont pas trouvés dans l'anticorps receveur ou dans l'anticorps donneur. Ces modifications sont effectuées pour améliorer les performances de l'anticorps. En général, l'anticorps humanisé comprendra au moins et de préférence deux domaines variables, dans lesquels tout ou

à peu près tout des boucles hypervariables correspondent à une immunoglobuline non humaine et tout ou à peu près tout des régions FR seront celles d'une immunoglobuline humaine. Les anticorps humanisés facultativement pourront
 5 aussi comprendre au moins une partie d'une région constante (Fc) d'une immunoglobuline, telle qu'une immunoglobuline humaine (Jones et al., Nature 321 : 522-525 (1986) ; Reichmann et al., Nature 332 : 323-329 (1988) ; et Presta et al., Curr. Op. Struct. Biol. 2 :
 10 593-596 (1992).

Plus particulièrement, par fragment d'anticorps on entend les fragments F(ab)₂, Fab, Fab', sFv (Blazar et al., 1997, Journal of Immunology 159 : 5821-5833 et Bird et al., 1988, Science 242 : 423-426) d'un anticorps natif
 15 et par dérivé on entend, entre autres, un dérivé chimérique d'un anticorps natif (voir par exemple Arakawa et al., 1996, J. Biochem 120 : 657-662 et Chaudray et al., 1989, Nature 339 : 394-397). Ces fragments d'anticorps et dérivés d'anticorps conservent la capacité de se lier
 20 sélectivement à l'antigène cible.

L'anticorps monoclonal ou polyclonal ainsi obtenu ou son fragment est incorporé dans une composition diagnostique qui est utilisée dans un procédé pour détecter au moins un polypeptide ou un fragment peptidique
 25 tel que défini précédemment dans un échantillon biologique, selon lequel on met en contact l'échantillon biologique avec la composition dans des conditions prédéterminées qui permettent la formation de complexes anticorps/antigène et on détecte la formation desdits
 30 complexes.

L'invention a également pour objet une composition diagnostique qui comprend un polypeptide ou un fragment peptidique tel que défini précédemment et un procédé pour détecter des anticorps dirigés contre le virus HXHV ou au
 35 moins contre un polypeptide ou un fragment peptidique de

biologique suspecté être ou pouvoir avoir été infecté par le virus HXHV avec la composition diagnostique dans des conditions prédéterminées qui permettent la formation de complexes anticorps/antigène et on détecte la formation
5 desdits complexes. En effet, il est connu que lors d'une infection par un agent viral, l'hôte développe des anticorps dirigés contre cet agent viral (réponse humorale).

La présente invention a aussi pour objet le matériel
10 biologique pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des êtres humains ou des animaux infectés par au moins le virus HXHV et des compositions immunogènes ou vaccinales qui peuvent être utilisées pour produire des vaccins thérapeutiques contre
15 une infection par le virus HXHV et des vaccins prophylactiques pour prévenir une potentielle infection par le virus HXHV, lesdites préparations immunogènes comprenant au moins un polypeptide ou un fragment peptidique naturel, recombinant, ou de synthèse de
20 l'invention associé à un véhicule et/ou un adjuvant et/ou un diluant et/ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation d'au moins un anticorps monoclonal ou
25 polyclonal ou d'au moins un fragment desdits anticorps de l'invention, spécifique d'au moins un polypeptide ou un fragment peptidique tel que défini ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique qui administrée à un patient infecté par le virus HXHV a la
30 capacité de réduire voire d'inhiber la prolifération et/ou la réplication du virus. Ces anticorps ou leurs fragments sont appelés anticorps neutralisants.

Par échantillon biologique, on entend par exemple le sang, le sérum, le plasma, les prélèvements tissulaires,
35 tels que les extraits de biopsie du foie..

Les vaccins préparés sont injectables, c'est-à-dire en solution liquide ou en suspension. En option, la préparation peut aussi être émulsifiée. La molécule antigénique peut être mélangée avec des excipients qui sont pharmaceutiquement acceptables et compatibles avec l'ingrédient actif. Des exemples d'excipients favorables sont l'eau, une solution saline, le dextrose, le glycérol, l'éthanol ou des équivalents et leurs combinaisons. Si désiré, le vaccin peut contenir des quantités mineures de substances auxiliaires comme des agents mouillants ou émulsifiants, des agents qui tamponnent le pH ou des adjuvants comme l'hydroxide d'aluminium, le dipeptide muramyl ou leurs variations. Dans le cas des peptides, leur couplage à une plus grosse molécule (KLH, toxine tétanique) augmente quelquefois l'immunogénicité. Les vaccins sont administrés conventionnellement par injection par exemple intramusculaire. Des formulations additionnelles favorables avec d'autres modes d'administration incluent des suppositoires et quelquefois des formulations orales.

Par "véhicule pharmaceutiquement acceptable" on entend les supports et véhicules administrables à l'être humain ou à un animal, tels que décrits par exemple dans Remington's Pharmaceutical Sciences 16th ed., Mack Publishing Co. Le véhicule pharmaceutiquement acceptable est de préférence isotonique, hypotonique ou présente une faible hypertonicité et a une force ionique relativement basse. Les définitions des excipients et adjuvants pharmaceutiquement acceptables sont également données dans Remington's Pharmaceutical Sciences précité.

L'invention a encore pour objet :

- une sonde, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider dans des conditions de stringence déterminées à une séquence d'acide nucléique ou à un fragment nucléotidique d'ADN ou d'ARN ou à une

une sonde de l'invention comprend au moins 12 nucléotides, et l'hybridation est réalisée dans des conditions de stringence correspondant à une combinaison de la température et de la concentration saline choisie
5 approximativement entre 12 à 20°C sous le Tm (« melting temperature ») du complexe sonde / séquence nucléotidique à détecter ;

- une amorce, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider dans des conditions de
10 stringence déterminées à une séquence d'acide nucléique ou à un fragment nucléotidique d'ADN ou d'ARN ou à une molécule d'ADN ou d'ARN de l'invention ; de préférence, une amorce de l'invention comprend au moins 12 nucléotides, et l'hybridation est réalisée dans des
15 conditions de stringence correspondant à une combinaison de la température et de la concentration saline choisie approximativement entre 12 à 20°C sous le Tm (« melting temperature ») du complexe amorce / séquence nucléotidique à amplifier et/ou détecter. Les amorces représentées en
20 SEQ ID Nos 32 à 37 sont nouvelles et comme décrit dans la partie expérimentale des couples d'amorces sont utilisés pour l'amplification des acides nucléiques du virus HXHV, lesdits couples d'amorces étant choisis préférentiellement parmi les couples suivants : SEQ ID NO : 31 / SEQ ID NO :
25 32, SEQ ID NO : 31 / SEQ ID NO : 33, SEQ ID NO : 34 / SEQ ID NO : 35, , SEQ ID NO : 36 / SEQ ID NO : 37 ;

- un anticorps anti-acide nucléique, caractérisé en ce qu'il est susceptible de se lier à une séquence d'acide nucléique ou à un fragment nucléotidique d'ADN ou d'ARN ou
30 à une molécule d'ADN ou d'ARN ;

- une composition diagnostique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une sonde ou une amorce ou un anticorps anti-acide nucléique tel que défini ci-dessus ;

- un procédé de détection d'ADN et/ou d'ARN viral,
35 selon lequel on prélève un échantillon biologique d'un patient suspecté être ou pouvoir avoir été infecté par le

virus HXHV, on traite si nécessaire ledit échantillon pour en extraire l'ADN et/ou l'ARN, on met en contact ledit échantillon avec au moins une sonde ou une amorce de l'invention, dans des conditions de stringence déterminées et on détecte la présence d'ADN et/ou d'ARN viral dans l'échantillon soit par mise en évidence d'une hybridation dudit ADN et/ou ARN viral avec au moins une sonde, soit par amplification dudit ADN et/ou ARN (par exemple comme décrit dans la partie expérimentale de l'invention) ; et

- un procédé de détection d'ADN et/ou d'ARN viral, selon lequel on prélève un échantillon de sérum ou de plasma d'un patient, on traite si nécessaire ledit échantillon pour en extraire l'ADN et/ou l'ARN, on met en contact ledit échantillon avec au moins un anticorps anti-acide nucléique, ledit anticorps étant éventuellement marqué par tout marqueur approprié et on met en évidence la formation d'un complexe acide nucléique/anticorps.

La production de polynucléotides, sondes ou amorces fait partie des connaissances générales de l'homme du métier. On peut notamment citer l'utilisation d'enzymes de restriction, et la synthèse chimique sur synthétiseur automatique. Les sondes et amorces susceptibles de s'hybrider dans des conditions de stringence déterminées à une séquence nucléotidique d'ADN ou d'ARN ou à un fragment nucléotidique tel que défini précédemment font partie de cette définition. Il est à la portée de l'homme du métier de définir les conditions de stringence appropriées. Des conditions de stringence caractéristiques sont celles qui correspondent à une combinaison de la température et de la concentration saline choisie approximativement entre 12 à 20°C sous le T_m ("melting temperature") de l'hybride à l'étude. On peut ainsi se référer à l'ouvrage de George H. Keller et Mark M. Manak, DNA PROBES, second edition, Stockton Press, 1993, 49 West 24th St., New York, N.Y. 10010 USA. Les conditions de stringence pour discriminer

nucléique sont connues depuis au moins les années 1979 ;
On peut citer à titre d'exemples Wallace R. B et al., DNA.
Nucleic. Acids. Res. 6, 3543-3557 (1979), Wallace R. B et
al., Science, 209, 1396-1400 (1980), Itakura K. and Riggs
5 A.D., Science, 209, 1401-1405 (1980), Suggs S.V. et al.,
PNAS, 78, 6613-6617 (1981), Wallace R.B et al. DNA.
Nucleic. Acids. Res., 9, 3647-3656 (1981), Wallace R.B et
al. DNA. Nucleic. Acids. Res., 9, 879-894 (1981) et Conner
B.J. et al., PNAS, 80, 278-282 (1983). Par ailleurs, on
10 connaît des techniques pour la production d'anticorps
anti-acides nucléiques. On peut citer à titre d'exemples
Philippe Cros et al., Nucleic Acides Research, 1994, Vol.
22, N°. 15, 2951-2957 ; Anderson, W.F. et al. (1988)
Bioessays, 8 (2), 69-74 ; Lee, J.S. et al. (1984) FEBS
15 Lett., 168, 303-306 ; Malfoy, B. et al. (1982)
Biochemistry, 21(22), 5463-5467 ; Stollar, B.D. et al.,
J.J. (eds) Methods in Enzymology, Academic Press, pp 70-
85 ; Traincard, F. et al. (1989) J. Immunol. Meth., 123,
83-91 et Traincard, F. et al. (1989) Mol. Cell. Probes, 3,
20 27-38).

L'invention se rapporte aussi à :

- une composition vaccinale comprenant une séquence
d'ADN codant pour au moins un polypeptide ou un fragment
peptidique de l'invention, ledit ADN étant mélangé avec un
25 véhicule et/ou un diluant et/ou un excipient approprié et
pharmaceutiquement acceptable ;
- un oligonucléotide anti-sens ou anti-gène,
caractérisé en ce qu'il est capable d'interférer
spécifiquement avec la synthèse d'au moins un polypeptide
30 ou un fragment peptidique de l'invention ;
- une composition pharmaceutique, caractérisée en ce
qu'elle comprend au moins un oligonucléotide anti-sens ou
un oligonucléotide anti-gène ;
- un vecteur, caractérisé en ce qu'il comprend au
35 moins un gène d'intérêt thérapeutique ou vaccinal, ledit
gène codant notamment

- (i) soit au moins pour un polypeptide ou un fragment peptidique de l'invention;
- (ii) soit au moins pour tout ou partie d'un anticorps capable de se fixer à au moins un polypeptide ou fragment peptidique défini en (i) ;
- (iii) soit au moins pour une molécule inhibitrice d'au moins un polypeptide ou fragment peptidique défini en (i) ;
- (iv) soit au moins pour un ligand ou toute partie d'un ligand capable de se fixer à au moins un polypeptide ou fragment peptidique défini en (i) et/ou d'inhiber sa fonction ;
- une composition thérapeutique ou vaccinale, caractérisée en ce qu'elle comprend, entre autre, un vecteur tel que défini ci-dessus et en ce que ledit gène d'intérêt est placé sous la dépendance d'éléments assurant son expression *in vivo* ;
- un matériel biologique pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou vaccinale, comprenant au moins une cellule, notamment une cellule ne produisant pas naturellement des anticorps, sous une forme permettant son administration dans un organisme mammifère, humain ou animal, ainsi qu'éventuellement sa culture préalable, ladite cellule étant génétiquement modifiée *in vitro* par au moins une séquence d'acide nucléique ou par au moins un fragment nucléotidique ou par au moins une molécule d'ADN ou par au moins un vecteur de l'invention, lesdits séquence d'acide nucléique, fragment nucléotidique, molécule d'ADN et gène du vecteur codant *in vivo* pour au moins un polypeptide ou un fragment peptidique de l'invention ou codant pour au moins tout ou partie d'un anticorps qui est capable de se lier à un polypeptide ou fragment peptidique de l'invention ou codant pour au moins une molécule inhibitrice de la fonction et/ou de la fixation et/ou de l'expression d'au moins un polypeptide ou fragment peptidique de l'invention.

- une composition thérapeutique ou vaccinale comprenant ledit matériel biologique ;

- une cellule génétiquement modifiée, en particulier choisie parmi les cellules d'eucaryotes, telles que les
5 cellules COS, CHO, Vero, BHK, PK 15, RK 13 ; les lignées cellulaires humaines de l'ostéosarcome, les lignées cellulaires humaines HeLa et les lignées cellulaires humaines de l'hépatome, les lignées cellulaires d'insecte ; les cellules d'eucaryotes inférieurs, telles
10 que les cellules de levure, en particulier les cellules issues de *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*, *Kluveromyces*, *Hanseluna*, *Yarrowia*, *Schwaniomyces*, *Zygosaccharomyces* et *Pichia*, et de préférence choisi parmi les cellules de *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces*
15 *carlsbergensis*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluveromyces lactis* et de *Pichia pastoris* ; les cellules de procaryotes, telles que celles issues de *E. coli* ; lesdites cellules étant transformées par au moins une séquence d'acide nucléique ou par au moins un fragment
20 nucléotidique ou par une molécule d'ADN ou par un vecteur de l'invention; et

- une composition pharmaceutique ou vaccinale comprenant une telle cellule.

Les compositions pharmaceutiques définies ci-dessus
25 sont des compositions vaccinales à ADN particulièrement avantageuses, en particulier par rapport aux compositions vaccinales " classiques " à base de protéine recombinante. En effet, l'utilisation à visée vaccinale de protéines recombinantes est un système lourd et onéreux, notamment
30 parce qu'il exige de très importantes étapes de purification des antigènes recombinants. De plus, une des difficultés rencontrées est d'obtenir une persistance du vaccin suffisamment longue pour maintenir une bonne mémoire immunitaire. Au contraire, la méthode de
35 vaccination par l'ADN, dont les avantages sont inhérents aux propriétés intrinsèques de l'ADN, est simple et peu

coûteuse et est effectuée simplement par injection intramusculaire ou intradermique. De plus, il convient de noter que :

5 - les vaccins à ADN sont non infectieux/non réplicatifs,

- que du fait que l'immunisation par l'ADN est une forme de transfection *in vivo*, l'antigène viral est exprimé dans les cellules mammifères sous sa conformation native,

10 - comme dans le cas d'une infection virale, une large réponse immune, à la fois humorale et cellulaire est induite, et que

- de plus, les vaccins à ADN peuvent facilement être combinés en raison de leur homogénéité physico-chimique.

15 Enfin, l'invention a pour objet un procédé d'évaluation d'un agent thérapeutique selon lequel on administre à un animal des doses déterminées, en une dose ou en des doses répétées et à des intervalles de temps déterminés, au moins un polypeptide ou un fragment
20 peptidique de l'invention, naturel, recombinant ou de synthèse, ou encore obtenu à partir d'un échantillon biologique éventuellement après un traitement préalable dudit échantillon biologique infecté par le virus HXHV, on prélève un échantillon biologique de l'animal, de
25 préférence du sang ou du sérum et on réalise :

- (i) un dosage d'anticorps spécifique(s) du polypeptide ou du fragment polypeptidique ; et/ou

- (ii) un dosage de la réponse immune cellulaire induite contre le polypeptide ou le fragment
30 polypeptidique, par exemple par un test d'activation *in vitro* de cellules lymphocytes T " helper " spécifique(s) du polypeptide ou du fragment polypeptidique.

Figure :

35 La figure représente la séquence partielle de la

du fragment d'environ 200 paires de bases non séquencé est représenté par les symboles (-). Dans la figure, les fragments nucléotidiques indiqués en gras correspondent à des fragments nucléotidiques présentant une homologie ou
 5 identité de séquence avec SEQ ID NO : 1 de 100%. Leur positionnement respectifs par rapport à SEQ ID NO : 1 sont les suivants : 253-233, 254-273, 273-254.

Exemples

10 Exemple 1 : Extraction et extension

Les acides nucléiques ont été extraits à partir de 140 µl d'un échantillon de sérum d'un patient caractérisé comme étant HXHV positif par amplifications par PCR (Polymerase Chain Reaction), comme décrit dans la demande
 15 de brevet PCT/FR02/04578, en utilisant le kit QIAamp Viral mini spin Kit (nom commercial) de la société Qiagen, en suivant le protocole préconisé par le fournisseur.

Une amorce biotinylée (Comp S6M13-biotin), dont la séquence est représentée ci-dessous, a ensuite été
 20 utilisée pour allonger la séquence SEQ ID NO : 1 d'intérêt. L'amorce biotinylée anti-sens utilisée correspond aux nucléotides 494-475 de SEQ ID NO : 1.
 amorce anti-sens Comp S6M13:

5'-GCACTGCCGAGTTACATGGC-3' (SEQ ID NO :)

25 Pour l'extension, le kit GENEamp XL PCR Kit (nom commercial) de la société Roche a été utilisé en respectant le protocole préconisé par le fournisseur.

La composition du mélange réactionnel de 50 µl est la suivante :

30	25 mM Mg(OAC) ₂	2,4 µl
	dNTPs 2,5 mM de chaque	4,0 µl
	amorce Comp S6M13	2,0 µl (20 pico moles)
	3.3X XL Buffer II	15,1 µl
	rTth ADN polymerase (2 u/µl)	0,5 µl (1 u)
35	Matrice ADN	10 µl
	Eau distillée	16 µl

L'extension a été réalisée selon le programme suivant :

Le mélange réactionnel a été chauffé à 92°C pendant 2 minutes et soumis ensuite à 35 cycles, chaque cycle comprenant un chauffage à 92°C pendant 30 secondes, un chauffage à 55°C pendant 30 secondes et un chauffage à 68°C pendant 3 minutes. L'extension finale a été réalisée par chauffage à 68°C pendant 10 minutes suivi d'un refroidissement à 4°C.

Exemple 2 : Capture de l'ADN double brin étendu.

Le produit d'extension obtenu selon le protocole décrit dans l'exemple 1 a été isolé en utilisant le kit Dynabeads Kilobase BINDER (nom commercial) de la société Dynal, en suivant les instructions du fournisseur. Les billes (5 µl) ont premièrement été lavées deux fois dans le tampon Binding Buffer et resuspendues dans 20 µl de ce tampon. Un aliquot de 20 µl du produit d'extension a été ajouté et incubé pendant 3 heures à température ambiante sur un rouleau pour conserver les billes en suspension. L'ADN double brin a été purifié par deux lavages avec un tampon de lavage et un lavage à l'eau distillée et les billes ont ensuite été resuspendues dans 20 µl d'esu distillée et conservée à 4°C.

Exemple 3 : Digestion et circularisation.

5 µl de l'ADN double brin, capturé selon l'exemple 2, ont été digérés par l'enzyme *Bsa*WI (NEB), dont le site de clivage correspondait à la position 299 de SEQ ID NO : 1, par chauffage à 60°C pendant 2 heures. L'enzyme a ensuite été inactivée par chauffage à 80°C pendant 20 minutes. Après quoi, le tube a été refroidi lentement et l'ADN digéré a été purifié en utilisant le kit QIA quick PCR purification Kit (nom commercial) de la société Qiagen.

L'ADN purifié a ensuite été soumis à ligation à 60°C pendant 2 heures à l'aide de l'enzyme *Bsa*WI.

par la société Roche et la ligation a été achevée par chauffage à 65°C pendant 10 minutes.

Exemple 4 : Amplification.

5 10 µl du produit de ligation obtenu selon l'exemple 3 ont été utilisés comme matrice pour réaliser une PCR semi-nichée en utilisant le kit GeneAmp XL PCR Kit (nom commercial) de la société Roche. Les deux tours de PCR ont été réalisés de la même la façon, selon le protocole

10 suivant :

Le mélange réactionnel a été chauffé à 94°C pendant 2 minutes et soumis ensuite à 35 cycles, chaque cycle comprenant un chauffage à 94°C pendant 30 secondes, un chauffage à 47°C pendant 30 secondes et un chauffage à

15 68°C pendant 3 minutes. Le mélange réactionnel a ensuite été soumis à un chauffage à 68°C pendant 10 minutes suivi d'un refroidissement à 4°C.

Premier tour de PCR :

Composition du mélange réactionnel (50 µl) :

20 25 mM Mg(OAC)₂ 2,4 µl

dNTPs 2,5 mM de chaque 4,0 µl

amorce 1M13 sens (25µM) 1,0 µl

amorce CIRC 1 anti-sens (25 µM) 1,0 µl

3.3X XL Buffer II 15,1 µl

25 rTth ADN polymerase (2 u/µl) 0,5 µl (1 u)

Matrice ADN 10 µl

Eau 16 µl

Les couples d'amorces suivants ont été utilisés :

30 Amorce sens (1M13) :

5'-CCCGCCCCGCTGATGAAAAG-3' (SEQ ID NO : 31)

Amorce anti-sens (CIRC 1)

5'-GCGATGGTTGAGTCTCGACTA-3' (SEQ ID NO: 32)

Deuxième tour de PCR :

35 Composition du mélange réactionnel (50 µl) :

25 mM Mg(OAC)₂ 2,4 µl



	dNTPs 2,5 mM de chaque	4,0 μ l
	amorce 1M13 sens (25 μ M)	1,0 μ l
	amorce 6BRACE5' anti-sens (25 μ M)	1,0 μ l
	3.3X XL Buffer II	15,1 μ l
5	rTth ADN polymerase (2 u/ μ l)	0,5 μ l (1 u)
	Produit du 1 ^{er} tour	10 μ l
	Eau	16 μ l

Les couples d'amorces suivants ont été utilisés :

10 Amorce sens (1M13):

5'-CCCGCCCCGCTGATGAAAAG-3' (SEQ ID NO : 31)

Amorce antisens (6BRACE5'):

5'-AGGTAGCAGGCGATATC-3' (SEQ ID NO: 33)

15 Les localisations des amorces dans la séquence XH (SEQ ID NO : 1) sont respectivement les suivantes :

1M13 : 254-273

CIR 1 : 253-233

6BRACE5' 94-77

20

Exemple 5 : Electrophorèse sur gel d'agarose et hybridation.

Les produits d'amplification obtenus selon l'exemple 4 ont été séparés par électrophorèse sur gel d'agarose 25 1,5%. Trois bandes dont les tailles étaient comprises entre 1,2 Kb et 2,5 Kb ont été observées sur le gel.

Les produits amplifiés ont été transférés sur une membrane de nylon Hybond-N+ (nom commercial) (Amersham Biosciences UK limited). La membrane a été hybridée à 42°C pendant une nuit avec le fragment XH complet marqué à son 30 extrémité 3' au ³²P (généré en utilisant le kit Ready to Go DNA Labelling beads (nom commercial) de la société Amersham Pharmacia Biotech Inc.). Les lavages suivants ont été réalisés à 65°C : 2X SSC, 15 minutes, deux fois ; 1X SSC, 15 minutes, deux fois ; 0,5X SSC, 15 minutes, deux fois. La membrane a été transférée sur une feuille de papier filtre et traitée avec du chlorure d'iodine pour la visualisation.

pendant une nuit. Les trois bandes présentaient des signaux faibles sur le film-X après développement.

Exemple 6 : Clonage et séquençage.

5 Les trois bandes ont respectivement été clonées dans le vecteur pCR2.1-TOPO (Invitrogen). Les clones ont ensuite été criblés par hybridation sur colonies et identifiés en utilisant l'enzyme *EcoRI* (Gibco BRL). Les clones positifs ont été sélectionnés pour être séquencés.

10 Les résultats du séquençage ont mis en évidence un fragment de 1133 paires de bases. La recherche effectuée dans les banques des bases de données n'a montré aucune homologie de séquences significative. Le fragment de 1133 paires de bases est référencé dans l'identificateur de

15 séquences en SEQ ID NOS : 2 et 3. Il est également représenté à la figure.

Exemple 7 : Répétition

20 En utilisant le même produit de digestion et de circularisation décrit dans l'exemple 3, une nouvelle amplification a été réalisée selon le protocole décrit dans l'exemple 4, suivi d'une électrophorèse sur gel d'agarose et de la procédure d'hybridation décrites dans l'exemple 5. Dans cet essai, une seule bande dont la

25 taille était d'environ 1,3 Kb a été observée sur le gel. Après clonage et séquençage, comme décrit dans l'exemple 6, un fragment de 1133 paires de bases correspondant au fragment décrit dans l'exemple 6 (SEQ ID NOS : 2, 3 et figure) a été obtenu.

30 La pertinence de ce fragment de 1133 paires de bases par rapport au virus HXHV a été vérifiée comme décrit ci-dessous.

Dû aux limitations inhérentes au séquençage utilisé, la séquence de la bande d'environ 1,3 Kb visualisée sur

35 gel s'est révélée être incomplète. En effet, un fragment d'environ 1300 paires de bases était attendu. Aussi, les

présents inventeurs ont alors réalisé, avec une nouvelle
procédure, un séquençage complet de la bande d'environ 1,3
Kb, comme décrit ci-dessous. La partie non séquencée dans
le séquençage initial qui correspond à un fragment
5 d'environ 200 paires de bases est représenté, pour sa
localisation, dans la figure par les symboles (-). Le
premier fragment séquencé est représenté en SEQ ID NO : 2
et le deuxième fragment séquencé est représenté en SEQ ID
NO : 3 dans l'identificateur de séquences.

10

Exemple 8 : Pertinence du fragment de 1133 paires de
bases.

Pour vérifier la pertinence du fragment de 1133
paires de bases par rapport au virus HXHV, des PCR nichées
15 ont été réalisées en parallèle.

• A partir de fractions obtenues sur gradient de
sucrose de 17 sérums, dont 10 étaient positifs pour l'ORF4
du virus HXHV décrite dans la demande de brevet
PCT/FR02/04578 et 7 étaient négatifs pour cette même ORF4,
20 les acides nucléiques ont été extraits et des PCR nichées
ont été effectuées selon le protocole suivant en utilisant
la Taq ADN polymérase de la société Promega :

Le mélange réactionnel a été chauffé à 94°C pendant 5
minutes et soumis ensuite à 35 cycles, chaque cycle
25 comprenant un chauffage à 94°C pendant 45 secondes, un
chauffage à 43°C pendant 45 secondes et un chauffage à
72°C pendant 1 minute. Le mélange réactionnel a ensuite
été soumis à un chauffage à 72°C pendant 10 minutes suivi
d'un refroidissement à 4°C.

30

Premier tour de PCR :

Composition du mélange réactionnel (50 µl) :

Tampon Taq avec MgCl ₂ 10X	5,0 µl
dNTPs 10 mM de chaque	2,0 µl
amorce 1 (5' sense) (CTGAA)	1,0 µl
amorce 2 (3' anti sense) (GATG)	1,0 µl

Taq ADN polymerase (5 u/ μ l)	0,5 μ l
Matrice ADN	10 μ l
Eau	30,5 μ l

5 Les couples d'amorces suivants ont été utilisés :

Amorce sens (XF4) :

5' CCTTCTGGAGAGGGATTTC 3' (SEQ ID NO : 34)

Amorce anti-sens (XB12)

10 5' TGTTACCTGCTACTTCGTGC 3' (SEQ ID NO: 35)

Deuxième tour de PCR :

Composition du mélange réactionnel (50 μ l) :

15 Tampon Taq avec MgCl ₂ 10X	5,0 μ l
dNTPs 10 mM de chaque	2,0 μ l
amorce XF1 sens (25 μ M)	1,0 μ l
amorce XB1 anti-sens (25 μ M)	1,0 μ l
Taq ADN polymerase (5 u/ μ l)	0,5 μ l
Produit du 1 ^{er} tour	10 μ l
20 Eau	35,5 μ l

Les couples d'amorces suivants ont été utilisés :

Amorce sens (XF1) :

5' TAGAGTTGCGAGGCGTGACC 3' (SEQ ID NO : 36)

25 Amorce antisens (XB1) :

5' CCTTATCCAGTGGCTTTTGGC 3' (SEQ ID NO: 37)

Les localisations des amorces dans la séquence SEQ ID
NO : 4 sont respectivement les suivantes :

30 XF4: 482-500

XB12: 1255-1236

XF1: 944-963

XB1: 1186-1166

35 Les produits d'amplification obtenus selon l'exemple
4 ont été séparés par électrophorèse sur gel d'agarose

1,5%. Les produits amplifiés ont été transférés sur une membrane de nylon Hybond-N+ (nom commercial) (Amersham Biosciences UK limited). La membrane a été hybridée à 42°C pendant une nuit avec le produit du 2^{ème} tour de PCR marqué à son extrémité 3' au ³²P. Le produit du tour 2 a été purifié avec le kit Qiaquick Gel Extraction Kit (nom commercial) et marqué en utilisant le kit Ready to Go DNA Labelling beads (nom commercial) de la société Amersham Pharmacia Biotech Inc.) Les lavages suivants ont été réalisés à 65°C : 2X SSC, 15 minutes, deux fois ; 1X SSC, 15 minutes, deux fois ; 0,5X SSC, 15 minutes, deux fois. La membrane a été soumise à autoradiographie à -80°C pendant une nuit.

La bande de taille attendue d'environ 240 paires de bases est retrouvée dans les acides nucléiques amplifiés de 3 fractions sur les 10 qui étaient positives pour l'ORF4 du virus HXHV. Aucune bande n'a été révélée pour les 7 fractions qui étaient négatives pour l'ORF4 du virus HXHV.

• Les acides nucléiques extraits de 15 sérums de patients Non A-E, dont 9 étaient positifs pour l'ORF4 de HXHV et 6 étaient négatifs pour cette même ORF ont été amplifiés par PCR nichée avec le même protocole que celui décrit ci-dessus. Les produits amplifiés obtenus ont ensuite été séparés par électrophorèse sur gel d'agarose, les membranes ont été hybridées et les bandes ont été révélées par autoradiographie selon le même protocole que celui décrit ci-dessus.

La bande de taille attendue d'environ 240 paires de bases est retrouvée dans les acides nucléiques amplifiés de 3 sérums sur les 9 qui étaient positifs pour l'ORF4 du virus HXHV. Aucune bande n'a été révélée pour les 6 sérums qui étaient négatifs pour l'ORF4 du virus HXHV.

Les résultats obtenus à partir de fractions de sérums et de sérums confirmant donc que la séquence de l'ORF4 est la même que celle du virus HXHV.

Exemple 9 : Séquençage complet de la bande d'environ 1,3 Kb.

5 Les produits PCR ont été purifiés par digestion enzymatique. (Enzyme Exosup - nom commercial). La quantification des acides nucléiques a été réalisée par dosage fluorométrique. La réaction de séquençage a été réalisée grâce à une réaction enzymatique en présence d'une amorce spécifique de la région à séquencer. Les
10 produits ont ensuite été injectés dans le séquenceur Apply Biosystem 3730 XL (nom commercial). La séquence ADN obtenue est une séquence de 1314 paires de bases représentée en SEQ ID NO : 4.

15

REVENDICATIONS

1. Séquence d'acide nucléique isolée susceptible d'être obtenue à partir du génome du virus HXHV, ladite
5 séquence d'acide nucléique comprenant la séquence SEQ ID NO : 4 ou la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4.

2. Séquence d'acide nucléique isolée susceptible d'être obtenue à partir du génome du virus HXHV, ladite
séquence d'acide nucléique consistant en la séquence SEQ
10 ID NO : 4 ou en la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4.

3. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique d'au moins 12 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID
15 NO : 4 ou à son complémentaire.

4. Fragment selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en en une séquence d'au moins 15 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID NO : 4 ou à son complémentaire.

20 5. Fragment selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence d'au moins 18 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID NO : 4 ou à son complémentaire.

6. Fragment selon l'une quelconque des revendications
25 3 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence d'au moins 20 ou 21 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID NO : 4 ou à son complémentaire.

7. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique
30 qui sur au moins 12 nucléotides contigus présente au moins 90% d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et avantageusement au moins 98% d'identité avec la à SEQ ID NO : 4 ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et
35 CCGCCGCCCTGATGAAAG et des séquences nucléotidiques complémentaires de ces séquences.

REVENDICATIONS

1. Séquence d'acide nucléique isolée susceptible d'être obtenue à partir du génome du virus HXHV, ladite séquence d'acide nucléique comprenant la séquence SEQ ID NO : 4 ou la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4.

2. Séquence d'acide nucléique isolée susceptible d'être obtenue à partir du génome du virus HXHV, ladite séquence d'acide nucléique consistant en la séquence SEQ ID NO : 4 ou en la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4.

3. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique d'au moins 12 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID NO : 4 ou à son complémentaire.

4. Fragment selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence d'au moins 15 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID NO : 4 ou à son complémentaire.

5. Fragment selon la revendication 3 ou 4, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence d'au moins 18 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID NO : 4 ou à son complémentaire.

6. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence d'au moins 20 ou 21 nucléotides contigus appartenant à SEQ ID NO : 4 ou à son complémentaire.

7. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique qui sur au moins 12 nucléotides contigus présente au moins 90% d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et avantageusement au moins 98% d'identité avec la SEQ ID NO : 4 ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et CCCGCCCGCTGATGAAAAG et des séquences nucléotidiques complémentaires desdites séquences.

8. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique qui sur au moins 15 nucléotides contigus présente au moins 90%

8. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique qui sur au moins 15 nucléotides contigus présente au moins 90% d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et
5 avantageusement au moins 98% d'identité avec la à SEQ ID NO : 4 ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et CCCGCCCGCTGATGAAAAG, et des séquences nucléotidiques complémentaires desdites séquences.

10 9. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique qui sur au moins 18 nucléotides contigus présente au moins 90% d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et
15 avantageusement au moins 98% d'identité avec la à SEQ ID NO : 4 ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et CCCGCCCGCTGATGAAAAG, et des séquences nucléotidiques complémentaires desdites séquences.

20 10. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en une séquence nucléotidique qui sur au moins 20 ou 21 nucléotides contigus présente au moins 90% d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et avantageusement au moins 98% d'identité avec
25 la à SEQ ID NO : 4 ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et CCCGCCCGCTGATGAAAAG, et des séquences nucléotidiques complémentaires desdites séquences.

30 11. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 2 et se terminant au nucléotide 286 de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

15 12. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant

d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et
avantageusement au moins 98% d'identité avec la SEQ ID NO : 4
ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à
l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et
5 CCCGCCCCGCTGATGAAAAG, et des séquences nucléotidiques
complémentaires desdites séquences.

9. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il
comprend ou consiste en une séquence nucléotidique qui sur au
moins 18 nucléotides contigus présente au moins 90%
10 d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et
avantageusement au moins 98% d'identité avec la SEQ ID NO : 4
ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à
l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et
CCCGCCCCGCTGATGAAAAG, et des séquences nucléotidiques
15 complémentaires desdites séquences.

10. Fragment nucléotidique d'ADN, caractérisé en ce qu'il
comprend ou consiste en une séquence nucléotidique qui sur au
moins 20 ou 21 nucléotides contigus présente au moins 90%
d'identité, de préférence au moins 95% d'identité et
20 avantageusement au moins 98% d'identité avec la SEQ ID NO : 4
ou avec la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4, à
l'exclusion des séquences TAGTCGAGACTCAACCATCGC et
CCCGCCCCGCTGATGAAAAG, et des séquences nucléotidiques
complémentaires desdites séquences.

25 11. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à
10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus
appartiennent au segment commençant au nucléotide 2 et se
terminant au nucléotide 286 de SEQ ID NO : 4 ou fragment
complémentaire dudit fragment.

30 12. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à
10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus
appartiennent au segment commençant au nucléotide 4 et se
terminant au nucléotide 144 de SEQ ID NO : 4 ou fragment
complémentaire dudit fragment.

35 13. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à
10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus
appartiennent au segment commençant au nucléotide 180 et se

au nucléotide 4 et se terminant au nucléotide 144 de
SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

13. Fragment selon l'une quelconque des
revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits
5 nucléotides contigus appartiennent au segment commençant
au nucléotide 180 et se terminant au nucléotide 1004 de
SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

14. Fragment selon l'une quelconque des
revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits
10 nucléotides contigus appartiennent au segment commençant
au nucléotide 614 et se terminant au nucléotide 820 de
SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

15. Fragment selon l'une quelconque des
revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits
15 nucléotides contigus appartiennent au segment commençant
au nucléotide 1228 et se terminant au nucléotide 1314 de
SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

16. Fragment selon l'une quelconque des
revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits
20 nucléotides contigus appartiennent au segment commençant
au nucléotide 1283 et se terminant au nucléotide 1197 de
la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment
complémentaire.

17. Fragment selon l'une quelconque des
revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits
25 nucléotides contigus appartiennent au segment commençant
au nucléotide 1264 et se terminant au nucléotide 1067 de
la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment
complémentaire.

18. Fragment selon l'une quelconque des
revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits
30 nucléotides contigus appartiennent au segment commençant
au nucléotide 1209 et se terminant au nucléotide 1099 de
la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment
33 Complémentaire.

terminant au nucléotide 1004 de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

14. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 614 et se terminant au nucléotide 820 de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

15. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 1228 et se terminant au nucléotide 1314 de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

16. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 1283 et se terminant au nucléotide 1197 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

17. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 1264 et se terminant au nucléotide 1067 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

18. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 1209 et se terminant au nucléotide 1099 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

19. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 819 et se terminant au nucléotide 736 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

20. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 800 et se terminant au nucléotide 6 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

19. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 819 et se terminant au nucléotide 736 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

20. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 800 et se terminant au nucléotide 6 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

21. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 784 et se terminant au nucléotide 629 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

22. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 610 et se terminant au nucléotide 410 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

23. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 391 et se terminant au nucléotide 221 de la séquence complémentaire de SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire.

24. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en l'une quelconque des séquences SEQ ID NOs 5 à 17 ou en l'une quelconque des séquences complémentaires des séquences SEQ ID NOs 5 à 17.

21. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 784 et se terminant au nucléotide 629 de la séquence complémentaire de
5 SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

22. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 610 et se terminant au nucléotide 410 de la séquence complémentaire de
10 SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

23. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que lesdits nucléotides contigus appartiennent au segment commençant au nucléotide 391 et se terminant au nucléotide 221 de la séquence complémentaire de
15 SEQ ID NO : 4 ou fragment complémentaire dudit fragment.

24. Fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend ou consiste en l'une quelconque des séquences SEQ ID NOS 5 à 17 ou l'une quelconque des séquences complémentaires des séquences SEQ ID
20 Nos 5 à 17.

25. Produit de transcription d'une séquence telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 et 2 ou d'un fragment tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 24.

25 26. Molécule d'ADN, caractérisée en ce qu'elle comprend ou consiste en une séquence telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 et 2 ou un fragment tel que défini à l'une quelconque des revendications 3 à 24.

30 27. Molécule d'ARN, caractérisée en ce qu'elle comprend ou consiste en un produit de transcription d'une molécule d'ADN telle que définie à la revendication 26.

28. Polypeptide dont la séquence polypeptidique est codée par une séquence telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 et 2 ou par un fragment tel que défini dans
35 l'une quelconque des revendications 3 à 24.

29. Polypeptide selon la revendication 28, dont la séquence polypeptidique comprend ou consiste en l'une quelconque des séquences SEQ ID NO : 18 à 30 ou en une

25. Produit de transcription d'une séquence telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 et 2 ou d'un fragment tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 24.

5 26. Molécule d'ADN, caractérisée en ce qu'elle comprend ou consiste en une séquence telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 et 2 ou en un fragment tel que défini à l'une quelconque des revendications 3 à 24.

10 27. Molécule d'ARN, caractérisée en ce qu'elle comprend ou consiste en un produit de transcription tel que défini à la revendication 26.

15 28. Polypeptide dont la séquence polypeptidique est codée par une séquence telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 et 2 ou par un fragment tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 24.

20 29. Polypeptide dont la séquence polypeptidique comprend ou consiste en l'une quelconque des séquences SEQ ID NO : 18 à 30 ou en une séquence polypeptidique fonctionnellement équivalente à l'une quelconque des séquences SEQ ID NO : 18 à 30.

25 30. Fragment peptidique comprenant ou consistant en une séquence peptidique d'au moins 4, 5 ou 6 acides aminés, de préférence d'au moins 7 acides aminés, avantageusement d'au plus 15 acides aminés, en particulier de 6 à 15 acides aminés et avantageusement de 6 à 10 ou de 8 à 12 acides aminés appartenant à l'une quelconque des séquences SEQ ID NOS : 18 à 30 ou à une séquence fonctionnellement équivalente à l'une quelconque des séquences SEQ ID NO : 18 à 30.

30 31. Cassette d'expression fonctionnelle dans une cellule issue d'un organisme procaryote ou eucaryote, permettant l'expression d'une séquence d'acide nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 ou d'un fragment tel que défini à l'une quelconque des revendications 3 à 24.

séquence polypeptidique équivalente à l'une quelconque des séquences SEQ ID NO : 18 à 30 dans laquelle (i) les acides aminés alanine, proline, glycine sont des équivalents, (ii) les acides aminés acide aspartique, acide glutamique sont des équivalents, (iii) les acides aminés histidine, lysine, arginine sont des équivalents, (iv) les acides aminés asparagine, glutamine, sérine, thréonine sont des équivalents, (v) les acides aminés phénylalanine, tyrosine, tryptophane sont des équivalents et (vi) les acides aminés isoleucine, leucine, valine, méthionine sont des équivalents.

30. Fragment peptidique selon la revendication 28, comprenant ou consistant en une séquence peptidique d'au moins 4, 5, 6 ou 7 acides aminés et au plus de 15 acides aminés appartenant à l'une quelconque des séquences SEQ ID NOs : 18 à 30 ou à une séquence équivalente à l'une quelconque des séquences SEQ ID NO : 18 à 30 dans laquelle (i) les acides aminés alanine, proline, glycine sont des équivalents, (ii) les acides aminés acide aspartique, acide glutamique sont des équivalents, (iii) les acides aminés histidine, lysine, arginine sont des équivalents, (iv) les acides aminés asparagine, glutamine, sérine, thréonine sont des équivalents, (v) les acides aminés phénylalanine, tyrosine, tryptophane sont des équivalents et (vi) les acides aminés isoleucine, leucine, valine, méthionine sont des équivalents.

31. Cassette d'expression fonctionnelle dans une cellule issue d'un organisme procaryote ou eucaryote, permettant l'expression d'une séquence d'acide nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, ou d'un fragment selon l'une quelconque des revendications 3 à 24, ou d'une molécule d'ADN selon la revendications 26, placée sous le contrôle des éléments nécessaires à son expression.

32. Vecteur comprenant une cassette d'expression selon la revendication 31.

33. Cellule issue d'un organisme eucaryote ou procaryote comprenant une cassette d'expression selon la revendication 31 ou un vecteur d'expression selon la revendication 32.

34. Cellule selon la revendication 33, caractérisée en ce qu'elle est issue d'un organisme eucaryote, en particulier les

ou d'une molécule d'ADN selon la revendications 26, placée sous le contrôle des éléments nécessaires à son expression.

32. Vecteur comprenant une cassette d'expression
5 selon la revendication 31.

33. Cellule issue d'un organisme eucaryote ou procaryote comprenant une cassette d'expression selon la revendication 31 ou un vecteur d'expression selon la revendication 32.

10 34. Cellule selon la revendication 33, caractérisée en ce qu'elle est issue d'un organisme eucaryote, en particulier les cellules provenant d'animaux tels que les mammifères, les reptiles, les insectes, de préférence les cellules choisies parmi les cellules COS, CHO, Vero, BHK,
15 PK 15, RK 13 ; les lignées cellulaires humaines de l'ostéosarcome, les lignées cellulaires humaines HeLa et les lignées cellulaires humaines de l'hépatome ; les lignées cellulaires d'insecte.

20 35. Cellule selon la revendication 33, caractérisée en ce qu'elle est issue d'un organisme eucaryote inférieur, en particulier issue de levures, telles que *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*, *Kluveromyces*, *Hanseluna*, *Yarrowia*, *Schwaniomyces*, *Zygosaccharomyces* et *Pichia*, et de préférence choisi parmi les cellules de
25 *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluveromyces lactis* et de *Pichia pastoris*.

30 36. Cellule selon la revendication 33, caractérisée en ce qu'elle est issue d'un organisme procaryote de préférence *E. coli*.

37. Polypeptide susceptible d'être produit par une cassette d'expression selon la revendication 31, un vecteur selon la revendication 32, ou une cellule selon l'une quelconque des revendications 33 à 36.

cellules provenant d'animaux tels que les mammifères, les reptiles, les insectes, de préférence les cellules choisies parmi les cellules COS, CHO, Vero, BHK, PK 15, RK 13 ; les lignées cellulaires humaines de l'ostéosarcome, les lignées cellulaires humaines HeLa et les lignées cellulaires humaines de l'hépatome ; les lignées cellulaires d'insecte.

35. Cellule selon la revendication 33, caractérisée en ce qu'elle est issue d'un organisme eucaryote inférieur, en particulier issue de levures, telles que *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*, *Kluveromyces*, *Hanseluna*, *Yarrowia*, *Schwaniomyces*, *Zygosaccharomyces* et *Pichia*, et de préférence choisi parmi les cellules de *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluveromyces lactis* et de *Pichia pastoris*.

36. Cellule selon la revendication 33, caractérisée en ce qu'elle est issue d'un organisme procaryote de préférence *E. coli*.

37. Polypeptide susceptible d'être produit par une cassette d'expression selon la revendication 31, un vecteur selon la revendication 32, ou une cellule selon l'une quelconque des revendications 33 à 36.

38. Procédé pour préparer un polypeptide selon la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique selon la revendication 30, selon lequel on cultive une cellule hôte telle que définie à l'une quelconque des revendications 33 à 36 dans un milieu de culture approprié, et on purifie ledit polypeptide ou ledit fragment peptidique produit jusqu'à un degré de pureté requis.

39. Polypeptide immunogène comprenant ou consistant en un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique tel que défini à la revendication 30.

40. Anticorps monoclonal ou polyclonal susceptible d'être obtenu par immunisation d'un animal mammifère avec un polypeptide immunogène tel que défini dans la revendication 39.

41. Composition diagnostique, caractérisée en ce qu'elle comprend un polypeptide tel que défini à la revendication 28

38. Procédé pour préparer un polypeptide selon la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique selon la revendication 30, selon lequel on cultive une cellule hôte telle que définie à l'une quelconque des revendications 33 à 36 dans un milieu de culture approprié, et on purifie ledit polypeptide produit jusqu'à un degré de pureté requis.

39. Polypeptide immunogène comprenant ou consistant en un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou en un fragment peptidique tel que défini à la revendication 30.

40. Anticorps monoclonal ou polyclonal susceptible d'être obtenu par immunisation d'un animal mammifère avec un polypeptide immunogène tel que défini dans la revendication 39.

41. Composition diagnostique, caractérisée en ce qu'elle comprend un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou un fragment polypeptidique tel que défini à la revendication 30.

42. Composition diagnostique, caractérisée en ce qu'elle comprend un anticorps monoclonal ou un anticorps polyclonal tel que défini dans la revendication 40.

43. Procédé pour détecter des anticorps dirigés contre le virus HXHV ou au moins contre un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique tel que défini dans la revendications 30, selon lequel on met en contact un échantillon biologique d'un patient suspecté être ou pouvoir avoir été infecté par le virus HXHV avec une composition diagnostique telle que définie dans la revendication 41, dans des conditions prédéterminées qui permettent la formation de complexes anticorps/antigène et on détecte la formation desdits complexes.

44. Procédé pour détecter un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique tel que défini à la revendication 30, selon lequel on met en contact un échantillon biologique d'un patient suspecté être ou pouvoir avoir été infecté par le virus HXHV avec un anticorps tel que défini dans la revendication 40, dans des conditions prédéterminées qui permettent la formation de complexes anticorps/antigène et on détecte la formation desdits complexes.

ou 29 ou un fragment polypeptidique tel que défini à la revendication 30.

42. Composition diagnostique, caractérisée en ce qu'elle comprend un anticorps monoclonal ou un anticorps polyclonal tel que défini dans la revendication 40.

43. Procédé pour détecter des anticorps dirigés contre le virus HXHV ou au moins un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique tel que défini dans la revendications 30, selon lequel on met en contact un échantillon biologique d'un patient suspecté être infecté par le virus HXHV avec une composition diagnostique telle que définie dans la revendication 41, dans des conditions prédéterminées qui permettent la formation de complexes anticorps/antigène et on détecte la formation desdits complexes.

44. Procédé pour détecter un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique tel que défini à la revendication 30, dans un échantillon biologique d'un patient suspecté être infecté par le virus HXHV, selon lequel on met en contact l'échantillon biologique avec une composition diagnostique telle que définie dans la revendication 42, dans des conditions prédéterminées qui permettent la formation de complexes anticorps/antigène et on détecte la formation desdits complexes.

45. Composition immunogène ou vaccinale, caractérisée en ce qu'elle comprend un polypeptide tel que défini à la revendication 28 ou 29 ou un fragment peptidique tel que défini dans la revendication 30, associé à un véhicule et/ou adjuvant et/ou diluant approprié et/ou à un excipient pharmaceutiquement acceptable.

46. Sonde d'au moins 12 nucléotides, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider à une séquence d'acide nucléique telle que définie dans la revendication 1 ou 2, ou à un fragment nucléotidique tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 24, ou à une molécule d'ADN ou d'ARN telle que définie dans les revendications 26 ou 27, l'hybridation étant réalisée dans des conditions de stringence déterminées.

5

10

15

25

30

23

47. Amorce d'au moins 12 nucléotides, caractérisée en ce qu'elle est susceptible de s'hybrider à une séquence d'acide nucléique telle que définie dans la revendication 1 ou 2, ou à un fragment nucléotidique tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 24, ou à une molécule d'ADN ou d'ARN telle que définie dans la revendication 26 ou 27 l'hybridation étant réalisée dans des conditions de stringence déterminées.

48. Amorce selon la revendication 47, caractérisée en ce qu'elle est choisie parmi les amorces SEQ ID Nos 32 à 37.

49. Couple d'amorces selon la revendication 47, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi un des couples suivants : SEQ ID NO : 31 / SEQ ID NO : 32, SEQ ID NO : 31 / SEQ ID NO : 33, SEQ ID NO : 34 / SEQ ID NO : 35, , SEQ ID NO : 36 / SEQ ID NO : 37.

50. Anticorps anti-acide nucléique, caractérisé en ce qu'il est susceptible de se lier à une séquence d'acide nucléique telle que définie dans la revendication 1 ou 2, ou à un fragment nucléotidique tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 24, ou à une molécule d'ADN ou d'ARN telle que définie dans la revendication 26 ou 27.

51. Composition diagnostique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une sonde ou au moins une amorce ou au moins un couple d'amorces ou un anticorps anti-acide nucléique tel(le) que défini(e) dans les revendications 46, 47, 48, 49 ou 50.

52. Procédé de détection d'un ADN ou d'un ARN viral, dans un échantillon biologique d'un patient suspecté être infecté par le virus HXHV, selon lequel on traite si nécessaire ledit échantillon pour en extraire l'ADN ou l'ARN, on met en contact ledit ADN ou ARN avec au moins une sonde ou avec au moins une amorce ou avec au moins un couple d'amorces tel(le) que défini(e) dans les revendications 46, 47, 48 ou 49, dans des conditions de stringence déterminées, et on détecte la présence d'ADN ou d'ARN viral dans l'échantillon soit par mise en évidence d'une hybridation dudit ADN ou ARN viral avec au moins une sonde telle que définie dans la revendication 46, soit par amplification dudit ADN ou ARN à l'aide d'au moins une amorce telle que définie dans la revendication 47 ou 48 ou

50. Anticorps anti-acide nucléique, caractérisé en ce qu'il est susceptible de se lier à une séquence d'acide nucléique telle que définie dans la revendication 1 ou 2, ou à un fragment nucléotidique tel que défini dans l'une
5 quelconque des revendications 3 à 24, ou à une molécule d'ADN ou d'ARN telle que définie dans la revendication 26 et 27.

51. Composition diagnostique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une sonde ou au moins une amorce
10 ou au moins un couple d'amorces ou un anticorps anti-acide nucléique tel(le) que défini(e) dans les revendications 46, 47, 48, 49 et 50.

52. Procédé de détection d'un ADN ou d'un ARN viral, dans un échantillon biologique d'un patient suspecté être
15 ou pouvoir avoir été infecté par le virus HXHV, selon lequel on traite si nécessaire ledit échantillon pour en extraire l'ADN ou l'ARN, on met en contact ledit ADN ou ARN avec au moins une sonde ou avec au moins une amorce ou avec au moins un couple d'amorces tel(le) que défini(e)
20 dans les revendications 46, 47, 48 et 49, dans des conditions de stringence déterminées, et on détecte la présence d'ADN ou d'ARN viral dans l'échantillon soit par mise en évidence d'une hybridation dudit ADN ou ARN viral avec au moins une sonde telle que définie dans la
25 revendication 46, soit par amplification dudit ADN ou ARN à l'aide d'au moins une amorce telle que définie dans la revendication 47 ou 48 ou d'au moins un couple d'amorces tel que défini dans la revendication 49.

53. Procédé de détection d'ADN et/ou d'ARN viral du virus HXHV, selon lequel on prélève un échantillon
30 biologique, tel que du sérum, plasma ou sang d'un patient, on traite si nécessaire ledit échantillon pour en extraire l'ADN et/ou l'ARN, on met en contact ledit échantillon avec au moins un anticorps anti-acide nucléique tel que défini dans la revendication 50. Ledit anticorps étant

d'au moins un couple d'amorces tel que défini dans la revendication 49.

53. Procédé de détection d'ADN et/ou d'ARN viral du virus HXHV, selon lequel on prélève un échantillon biologique, tel que du sérum, plasma ou sang d'un patient, on traite si nécessaire ledit échantillon pour en extraire l'ADN et/ou l'ARN, on met en contact ledit échantillon avec au moins un anticorps anti-acide nucléique tel que défini dans la revendication 50, ledit anticorps étant éventuellement marqué par tout marqueur approprié et on met en évidence la formation d'un complexe acide nucléique/anticorps.

54. Composition vaccinale comprenant une séquence d'ADN codant pour au moins un polypeptide tel que défini dans la revendication 28 ou 29 ou codant pour au moins un fragment peptidique tel que défini dans la revendication 30, ledit ADN étant mélangé avec un véhicule et/ou un diluant et/ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

55. Vecteur comprenant au moins un gène d'intérêt thérapeutique ou vaccinal, ledit gène codant notamment au moins pour un polypeptide ou un fragment peptidique tel que défini dans l'une quelconque des revendications 28, 29 et 30.

56. Composition thérapeutique ou vaccinale, caractérisée en ce qu'elle comprend un vecteur tel que défini dans la revendication 55 et en ce que ledit gène d'intérêt est placé sous la dépendance d'éléments assurant son expression *in vivo*.

57. Cellule génétiquement modifiée, en particulier choisie parmi les cellules d'eucaryotes, telles que les cellules COS, CHO, Vero, BHK, PK 15, RK 13 ; les lignées cellulaires humaines de l'ostéosarcome, les lignées cellulaires humaines HeLa et les lignées cellulaires humaines de l'hépatome, les lignées cellulaires d'insecte ; les cellules d'eucaryotes inférieurs, telles que les cellules de levure, en particulier les cellules issues de *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*, *Kluveromyces*, *Hanseluna*, *Yarrowia*, *Schwaniomyces*, *Zygosaccharomyces* et *Pichia*, et de préférence choisi parmi les cellules de *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces carlsbergensis*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluveromyces lactis* et de *Pichia pastoris* ; les cellules de procaryotes, telles

met en évidence la formation d'un complexe acide nucléique/anticorps.

54. Composition vaccinale comprenant une séquence d'ADN codant pour au moins un polypeptide tel que défini dans la revendication 28 ou 29 ou codant pour au moins un fragment peptidique tel que défini dans la revendication 30, ledit ADN étant mélangé avec un véhicule et/ou un diluant et/ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

55. Vecteur comprenant au moins un gène d'intérêt thérapeutique ou vaccinal, ledit gène codant notamment

(i) soit au moins pour un polypeptide ou un fragment peptidique tel que défini dans l'une quelconque des revendications 28, 29 et 30;

(ii) soit au moins pour tout ou partie d'un anticorps capable de se lier à au moins un polypeptide ou fragment peptidique défini en (i) ;

(iii) soit au moins pour une molécule inhibitrice d'au moins un polypeptide ou fragment peptidique défini en (i) ;

(iv) soit au moins pour un ligand ou toute partie d'un ligand capable de se fixer à au moins un polypeptide ou fragment peptidique défini en (i) et/ou d'inhiber sa fonction.

56. Composition thérapeutique ou vaccinale, caractérisée en ce qu'elle comprend un vecteur tel que défini dans la revendication 55 et en ce que ledit gène d'intérêt est placé sous la dépendance d'éléments assurant son expression *in vivo*.

57. Cellule génétiquement modifiée, en particulier choisie parmi les cellules d'eucaryotes, telles que les cellules COS, CHO, Vero, BHK, PK 15, RK 13 ; les lignées cellulaires humaines de l'ostéosarcome, les lignées cellulaires humaines HeLa et les lignées cellulaires humaines de l'hépatome, les lignées cellulaires d'insectes ; les cellules d'eucaryotes inférieurs, telles que les levures, les algues et les protozoaires.

que celles issues de *E. coli* ; lesdites cellules étant transformées par au moins une séquence d'acide nucléique selon la revendication 1 ou 2 ou par au moins un fragment nucléotidique selon l'une quelconque des revendications 3 à 24
5 ou par une molécule d'ADN selon la revendication 26 ou par un vecteur selon la revendication 55.

58. Composition pharmaceutique ou vaccinale, caractérisée en ce qu'elle comprend une cellule telle que définie dans la revendication 57.

issues de *Saccharomyces*, *Schizosaccharomyces*,
Kluveromyces, *Hanseluna*, *Yarrowia*, *Schwaniomyces*,
Zygosaccharomyces et *Pichia*, et de préférence choisi parmi
les cellules de *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces*
5 *carlsbergensis*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluveromyces*
lactis et de *Pichia pastoris*; les cellules de
procaryotes, telles que celles issues de *E. coli*;
lesdites cellules étant transformées par au moins une
séquence d'acide nucléique selon la revendication 1 ou 2
10 ou par au moins un fragment nucléotidique selon l'une
quelconque des revendications 3 à 24 ou par une molécule
d'ADN selon la revendication 26 ou par un vecteur selon la
revendication 55.

58. Composition pharmaceutique ou vaccinale,
15 caractérisée en ce qu'elle comprend une cellule telle que
définie dans la revendication 57.

1/1

Figure

TAGTCGAGACTCAACCATCGCTCCCGCCCCGCTGATGAAAAGGTCGCTCGGCTCAAGC
GCGAACTGTCGCGTGTTACCAAGGAACGAGATTTTTTACGAGACGCGGCAGCGTACTT
CGCGAAGCAATCGCCGAACGGTACGCGGTGATCGAGCGCTGCCGCAGCGACTACCCCA
TTGGGATGATGTGCCGCTGCCCTTCAAGTGTGACCAAGTGGGTCTACGCCTGGGCCAG
GCGAAAGCCGGGGCCGCGTGCCAGGCGAATTGCGCTCTCTTGGAGCGCATGCGTGAA
ATCCACGAGGACAGCCGAGGCATCATCGGCGCGCGTCGGATGCAGGAAGACCTCGCCG
ACGAAGGCATGCCCGCCAGCTTGAATCGGGTGGCCCGCGTCATGGCCAAGGCCGGGCT
TCAGGGCTGGCCGCGGCGAAAGAAGCGTGGCTTTCCGCGCAAGCCCGCCGACGCGTCGT
CCCGAGGGCGTCAGGAACCTTCTGGAGAGGGATTTCTCGGCGCTCGAACC GGAGACGA
AGTGGGTAAACCGACATCACCGAGATCGTCACCGACGAGGG-----
TACCAGAAGTTCCTCGGCAGCCATGCCTTGGTCTGCAGCATGAGCGAGGTTCGGCCATT
GCGGCGACAACGCAGCATGTGAGGGATTCTTCGGGCTACTGAAGCGAGAGTGGATCTA
CCAAACCCGCTACAGCACAAGAAGGGAAGCTCGGGCCGACGTCTTTGCCTACCTGGAG
CGGTTCCACGACCCGCGGATGCGCCGTAGAGTTGCGAGGCGTGACCGGGAGTTTCAAG
CCTTAATCAAACCGTCCGCGGAAACGGGGTAGAACCCGAGTCCACTTACCGCCGGTGC
GGCGCAGGTGCGCGCCCCACACCACGCAGGTTAAGTCGAGTTCGAACCCTGCACCTG
AAACTCAGTGGCGACGTCTTCGAGGTAGTACGACGTCTTCGCGGTGATACAAGAAACG
TGTGTCCTCCTTGCCGGCCAAAAGCCACTGGATAAGGTCGACCTTTAAGCGCATTCCC
ATAGCGTACTGGGACCCCTGATGCCGAGGCACGAAGTAGCAGGTAACATCGTGTCTATG
CACAAGCAATCGGATCATGTCTCGCTCTTTTCATGAGCGGGGCGGG

SEQUENCE LISTING

<110> BIOMERIEUX
INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE)

<120> Séquences d'acides nucléiques et protéiques du virus HXHV et utilisations

<130> HXHV1

<160> 37

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 1362
<212> DNA
<213> virus

<400> 1

actaccaaca gatcctcgac gaactgcgcc aggaactggc cgagcactac ctgctgcgca	60
gcgacctggc gatccaggat atcgctgct acctcggttt caccgagtca cgctcgttcc	120
accgcagttt caagagctgg accgggcaga cgccgggcga gtttcgcgag agccggcgcc	180
gggataatcc gctgggctag cgcgatatgg ccggaaacgc cgtgccagcc agtagtcgag	240
actcaaccat cgccccgccc cgctgatgaa aagcgccacg agcgagcca cgcccgccac	300
cggtgaggtt tgccaatggc atatcagtc tcccggcgcc cttactcggt cttatcgcca	360
ctgcacgtgc cttcaatacg ggagccttcc tgcgccttct cggcagcggt caggctgtag	420
ccgccggcca gttcctgctc agcgaagggg atgctagtgg cgtgggcagt gaacgccatg	480
taactcggca gtgcagcgcc ctagggtctg ttgccgtttc gcgcacggcc gcgtcgaaac	540
ggcaacagac cctaggtggc agtcagggta ttggcatctc tccatcggtt tcgaatacgg	600
cgccaggttg gcgccctcgc agcaatggac gaggcaggga tgcgggcgtt acagcgggcg	660
aaaaagattt ctctagccc gatgaaatac gggggcgctt tgctcgccag caatcgcggc	720
tacgactgca tggacgcagg aggtagagcg aagcaggatg vvagagcaga aagctctctc	780
ccacagacac agaaacatcc accgcacggg aggaggtgat tcaaatagatc aggcattctcc	840
tctggttgga ctgcatggcc gctgcgagca cgggcgttgt ggttctgttg ctggcccccc	900
tggttgagcg gctgggtatgc cctgcccggc gagctgctga gcttcacg cgcgatcaat	960
atcgccatcg cctgcttttc catttcgctg gcgattcgcc tgcgacgcgc cgaagcgcta	1020
atcaagctgc tggcagtggc caacggactc tgggcgttgg catgccttgg catcgctaag	1080
atctttgccc cgctcatgac gctaccgggg ctttgtcatg tgctcggcga ggctgcatcc	1140
gtcgcaggcc tgggcatgct ggagtggaaa tggcgcaggc agctgctggt ggctggcgaa	1200
atcgctatcg atcgctatcg tgcgcagcgc atcgctatcg atcgctatcg atcgctatcg	1260

tccggcgatg gctgttcagg ccatcatcag ccctatcctt cagccctgtg aaagcggttc 1320
 ttgcccgcgt gcttggccgc gtaacctcggc cccgaccacg ct 1362

<210> 2
 <211> 562
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 2
 tagtcgagac tcaaccatcg ctcccccccc gctgatgaaa aggtcgctcg gctcaagcgc 60
 gaactgtcgc gtgttaccaa ggaacgagat tttttaogag acgcggcagc gtacttcgcg 120
 aagcaatcgc cgaacggtag gcggtgatcg agcgtgccg cagcgactac cccattggga 180
 tgatgtgccg ctgccttcaa gtgtcgacca gtgggttcta cgcctgggcc aggcgaaagc 240
 cggggccgcg tgcccaggcg aattcgctc tcttggagcg catgcgtgaa atccacgagg 300
 acagccgagg catcatcggc gcgcgtcgga tgcaggaaga cctcgccgac gaaggcatgc 360
 ccgccagctt gaatcgggtg gcccgctca tggccaaggc cgggcttcag ggctggccgc 420
 ggcgaaagaa gcgtggcttt ccgcgcaagc cgcgcagcg tcgtcccagag ggcgtcagga 480
 accttctgga gagggatttc tcggcgctcg aaccggagac gaagtgggta accgacatca 540
 ccgagatcgt caccgacgag gg 562

<210> 3
 <211> 571
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 3
 taccagaagt tcctcggcag ccatgccttg gtctgcagca tgagcgaggt cggccattgc 60
 ggcgacaacg cagcatgtga gggattcttc gggctactga agcgagagtg gatctaccaa 120
 acccgctaca gcacaagaag ggaagctcgg gccgacgtct ttgcctacct ggagcggttc 180
 cagcacccgc ggatgcgcgc tagagttgcg aggcgtgacc gggagtttca agccttaatc 240
 aaaccgtccg cggaaaacggg gtagaaccgc agtccactta ccgcgggtgc ggcgcaggtc 300
 gccgccccac accacgcagg ttaagtcgag ttccgaacct tgcacctgaa actcagtggc 360
 gacgtcttcg aggtagtacg acgtcttcgc ggtgatacaa gaaacgtgtg tcctccttgc 420
 cggccaaaag ccaactggata aggtcgacct ttaagcgcat tcccatagcg tactgggacc 480
 cctgatgccg aggcacgaag tagcaggtaa catcgtgtca tgcacaagca atcggatcat 540
 gtcgtctcgc tcttttcatg agcggggcgg g 571

<210> 4
 <211> 1314

<212> DNA
<213> virus

<400> 4

```

tagtcgagac tcaaccatcg ctcccgcccc gctgatgaaa aggtcgctcg gctcaagcgc      60
gaactgtcgc gtgttaccaa ggaacgagat tttttacgag acgcggcagc gtacttcgcg      120
aagcaatcgc cgaacggtac gcggtgatcg agcgctgccg cagcgactac cccattggga      180
tgatgtgccg ctgccttcaa gtgtcgacca gtgggttcta cgctggggcc aggcgaaagc      240
cggggccgcg tgcccaggcg aattcgcgtc tcttgagcgc catgcgtgaa atccacgagg      300
acagccgagg catcatcggc gcgcgtcgga tgcaggaaga cctcgccgac gaaggcatgc      360
ccgccagctt gaatcgggtg gcccgcgta tggccaaggc cgggcttcag ggctggccgc      420
ggcgaaagaa gcgtggcttt ccgcgcaagc cgccgacgcg tcgtcccagag ggcgtcagga      480
accttctgga gagggatttc tcggcgctcg aaccggagac gaagtgggta accgacatca      540
ccgagatcgt caccgacgag ggaaaactcc atctctgcgt cgtcctcgac ctgtacagca      600
aactcatcat gggatggtcg atgcatcacc ggcaggatcg ccacatggtg gttcgcgcgg      660
tacagatggc ggtttggcag cgcgagggcg gcgacgaggt gatcctgcat tccgatcgcg      720
gcgggcagtt catcagcgat acgtaccaga agttcctcgc cagccatgcc ttggtctgca      780
gcatgagcga ggtcggccat tgccggcgaca acgcagcatg tgagggattc ttcgggctac      840
tgaagcgaga gtggatctac caaaccgcgt acagcacaag aagggaagct cgggccgacg      900
tctttgccta cctggagcgg ttccacgacc cgcggatgcg ccgtagagtt gcgaggcgtg      960
accgggagtt tcaagcctta atcaaaccgt ccgcggaaac ggggtagaac ccgagtccac     1020
ttaccgccgg tgcggcgcag gtcgccgccc cacaccacgc aggttaagtc gagttccgaa     1080
ccctgcacct gaaactcagt ggcgacgtct tcgaggtagt acgacgtctt cgcggtgata     1140
caagaaacgt gtgtcctcct tgccggccaa aagccactgg ataaggtcga cctttaagcg     1200
cattcccata gcgtactggg acccctgatg ccgaggcacg aagtagcagg taacatcgtg     1260
tcatgcacaa gcaatcggat catgtcgtct cgctcttttc atgagcgggg cggg          1314

```

<210> 5
<211> 285
<212> DNA
<213> virus

<400> 5

```

agtcgagact caaccatcgc tcccgcgccg ctgatgaaaa ggtcgctcgg ctcaagcgcg      60
aactgtcgcg tgttaccaag gaacgagatt ttttacgaga cgcggcagcg taacttcgcg      120

```

gatgtgccgc tgccttcaag tgtcgaccag tgggttctac gcctgggcca ggcgaaagcc 240
 gggggccgcgt gccagggcga attcgcgtct cttggagcgc atgcg 285

<210> 6
 <211> 141
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 6
 tcgagactca accatcgctc ccgccccgct gatgaaaagg tcgctcggct caagcgcgaa 60
 ctgtcgcgtg ttaccaagga acgagatttt ttacgagacg cggcagcgta cttcgcgaag 120
 caatcgccga acggtacgcg g 141

<210> 7
 <211> 825
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 7
 atgatgtgcc gctgccttca agtgtcgacc agtgggttct acgcctgggc caggcgaaag 60
 ccggggccgc gtgccaggc gaattcgcgt ctottggagc gcatgcgtga aatccacgag 120
 gacagccgag gcatcatcgg cgcgcgtcgg atgcagggaag acctcgccga cgaaggcatg 180
 cccgccagct tgaatcgggt ggcccgcgct atggccaagg ccgggcttca gggctggccg 240
 cggcgaaaga agcgtggctt tccgcgcaag ccgccgacgc gtcgtcccgga gggcgtcagg 300
 aaccttctgg agagggattt ctccgcgctc gaaccggaga cgaagtgggt aaccgacatc 360
 accgagatcg tcaccgacga gggaaaactc catctctgcg tcgtcctcga cctgtacagc 420
 aaactcatca tgggatggtc gatgcatcac cggcaggatc gccacatggt ggttcgcgcg 480
 gtacagatgg cggtttggca gcgcgagggc ggcgacgagg tgatcctgca ttccgatcgc 540
 ggcgggcagt tcatcagcga tacgtaccag aagttcctcg gcagccatgc cttggtctgc 600
 agcatgagcg aggtcggcca ttgcggcgac aacgcagcat gtgagggatt cttcgggcta 660
 ctgaagcgag agtggatcta ccaaaccgc tacagcacia gaagggaagc tcgggcccga 720
 gtctttgect acctggagcg gttccacgac ccgcggatgc gccgtagagt tgcgagggcg 780
 gaccgggagt ttcaagcctt aatcaaaccg tccgcggaaa cgggg 825

<210> 8
 <211> 207
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 8
 atggtcgatg catcaccggc aggatcgcca catggtggtt cgcgcggtac agatggcggt 60



ttggcagcgc gagggcggcg acgaggtgat cctgcattcc gatcgcgcg ggcagttcat	120
cagcgatacg taccagaagt tcctcggcag ccatgccttg gtctgcagca tgagcgaggt	180
cggccattgc ggcgacaacg cagcatg	207

<210> 9
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 9	
atgccgaggc acgaagtagc aggtaacatc gtgtcatgca caagcaatcg gatcatgtcg	60
tctcgtctctt ttcatgagcg gggcggg	87

<210> 10
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 10	
agcgattcc catagcgtac tgggaccctc gatgccgagg cacgaagtag caggtaacat	60
cgtgtcatgc acaagcaatc ggatcat	87

<210> 11
 <211> 198
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 11	
agtgcagttc cgaaccctgc acctgaaact cagtggcgac gtcttcgagg tagtacgacg	60
tcttcgcggg gatacaagaa acgtgtgtcc tccttgccgg ccaaaagcca ctggataagg	120
tcgaccttta agcgattcc catagcgtac tgggaccctc gatgccgagg cacgaagtag	180
caggtaacat cgtgtcat	198

<210> 12
 <211> 111
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 12	
gtggcgacgt cttcgaggta gtacgacgtc ttgcgggtga tacaagaaac gtgtgtcctc	60
cttgccggcc aaaagccact ggataaggtc gacctttaag cgcattccca t	111

<210> 13
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> virus

gcgatacgta ccagaagttc ctccggcagcc atgccttggc ctgcagcatg agcgaggctc 60
gccattgcgg cgacaacgca gcat 84

<210> 14
<211> 795
<212> DNA
<213> virus

<400> 14
gagactcaac catcgctccc gcccgcgtga tgaaaaggct gctcggctca agcggaact 60
gtcgcgtgtt accaaggaac gagatttttt acgagacgdc gcagcgtact tcgcgaagca 120
atcgccgaac ggtacgcggc gatcgagcgc tgccgcagcg actaccccat tgggatgatg 180
tgccgctgcc ttcaagtgtc gaccagtggg ttctacgcct gggccaggcg aaagccgggg 240
ccgcgtgccc aggcgaattc gcgtctcttg gagcgcctgc gtgaaatcca cgaggacagc 300
cgaggcatca tcggcgcgcg tcggatgcag gaagacctcg ccgacgaagg catgcccgcc 360
agcttgaatc gggtagcccg cgtcatggcc aaggccgggc ttcagggctg gccgcggcga 420
aagaagcgtg gctttccgcg caagccgcgc acgcgtcgtc ccgagggcgt caggaacctt 480
ctggagaggg atttctcggc gctcgaaccg gagacgaagt gggtaaccga catcaccgag 540
atcgtcaccg acgagggaaa actccatctc tgcgtcgtcc tcgacctgta cagcaaaactc 600
atcatgggat ggtcagtgca tcaccggcag gatcgccaca tggtaggttcg cgcggtacag 660
atggcggttt ggcagcgcga gggcggcgac gaggtgatcc tgcattccga tcgcggcggg 720
cagttcatca gcgatacgta ccagaagttc ctccggcagcc atgccttggc ctgcagcatg 780
agcgaggctc gccat 795

<210> 15
<211> 156
<212> DNA
<213> virus

<400> 15
ccggcaggat cgccacatgg tggttcgcgc ggtacagatg gcggtttggc agcgcgaggg 60
cgcgacgag gtgatcctgc attccgatcg cggcgggcag ttcacagcg atacgtacca 120
gaagttcctc ggcagccatg ccttgggtctg cagcat 156

<210> 16
<211> 201
<212> DNA
<213> virus

<400> 16
gggctggccg cggcgaaaga agcgtggctt tccgcgcaag ccgcgcagcg gtcgtcccg 60



gggcgtcagg aaccttcttg agagggattt ctcggcgctc gaaccggaga cgaagtgggt 120
 aaccgacatc accgagatcg tcaccgacga gggaaaactc catctctgcg tcgtcctcga 180
 cctgtacagc aaactcatca t 201

<210> 17
 <211> 171
 <212> DNA
 <213> virus

<400> 17
 cgcctggggc aggcgaaagc cggggccgcg tgcccaggcg aattcgcgctc tcttggagcg 60
 catgcgtaga atccacgagg acagccgagg catcatcggc gcgcgctcgga tgcaggaaga 120
 cctcgccgac gaaggcatgc ccgccagctt gaatcgggtg gcccgcgta t 171

<210> 18
 <211> 95
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 18

Ser Arg Asp Ser Thr Ile Ala Pro Ala Pro Leu Met Lys Arg Ser Leu
 1 5 10 15

Gly Ser Ser Ala Asn Cys Arg Val Leu Pro Arg Asn Glu Ile Phe Tyr
 20 25 30

Glu Thr Arg Gln Arg Thr Ser Arg Ser Asn Arg Arg Thr Val Arg Gly
 35 40 45

Asp Arg Ala Leu Pro Gln Arg Leu Pro His Trp Asp Asp Val Pro Leu
 50 55 60

Pro Ser Ser Val Asp Gln Trp Val Leu Arg Leu Gly Gln Ala Lys Ala
 65 70 75 80

Gly Ala Ala Cys Pro Gly Glu Phe Ala Ser Leu Gly Ala His Ala
 85 90 95

<210> 19
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 19

Ser Arg Leu Asn His Arg Ser Arg Pro Ala Asp Glu Lys Val Ala Arg
 10

Leu Lys Arg Glu Leu Ser Arg Val Thr Lys Glu Arg Asp Phe Leu Arg
 20 25 30

Asp Ala Ala Ala Tyr Phe Ala Lys Gln Ser Pro Asn Gly Thr Arg
 35 40 45

<210> 20
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 20

Met Met Cys Arg Cys Leu Gln Val Ser Thr Ser Gly Phe Tyr Ala Trp
 1 5 10 15

Ala Arg Arg Lys Pro Gly Pro Arg Ala Gln Ala Asn Ser Arg Leu Leu
 20 25 30

Glu Arg Met Arg Glu Ile His Glu Asp Ser Arg Gly Ile Ile Gly Ala
 35 40 45

Arg Arg Met Gln Glu Asp Leu Ala Asp Glu Gly Met Pro Ala Ser Leu
 50 55 60

Asn Arg Val Ala Arg Val Met Ala Lys Ala Gly Leu Gln Gly Trp Pro
 65 70 75 80

Arg Arg Lys Lys Arg Gly Phe Pro Arg Lys Pro Pro Thr Arg Arg Pro
 85 90 95

Glu Gly Val Arg Asn Leu Leu Glu Arg Asp Phe Ser Ala Leu Glu Pro
 100 105 110

Glu Thr Lys Trp Val Thr Asp Ile Thr Glu Ile Val Thr Asp Glu Gly
 115 120 125

Lys Leu His Leu Cys Val Val Leu Asp Leu Tyr Ser Lys Leu Ile Met
 130 135 140

Gly Trp Ser Met His His Arg Gln Asp Arg His Met Val Val Arg Ala
 145 150 155 160

Val Gln Met Ala Val Trp Gln Arg Glu Gly Gly Asp Glu Val Ile Leu
 165 170 175

His Ser Asp Arg Gly Gly Gln Phe Ile Ser Asp Thr Tyr Gln Lys Phe
 180 185 190

Leu Gly Ser His Ala Leu Val Cys Ser Met Ser Glu Val Gly His Cys
 195 200 205

Gly Asp Asn Ala Ala Cys Glu Gly Phe Phe Gly Leu Leu Lys Arg Glu
 210 215 220

Trp Ile Tyr Gln Thr Arg Tyr Ser Thr Arg Arg Glu Ala Arg Ala Asp
 225 230 235 240

Val Phe Ala Tyr Leu Glu Arg Phe His Asp Pro Arg Met Arg Arg Arg
 245 250 255

Val Ala Arg Arg Asp Arg Glu Phe Gln Ala Leu Ile Lys Pro Ser Ala
 260 265 270

Glu Thr Gly
 275

<210> 21
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 21

Met Val Asp Ala Ser Pro Ala Gly Ser Pro His Gly Gly Ser Arg Gly
 1 5 10 15

Thr Asp Gly Gly Leu Ala Ala Arg Gly Arg Arg Arg Gly Asp Pro Ala
 20 25 30

Phe Arg Ser Arg Arg Ala Val His Gln Arg Tyr Val Pro Glu Val Pro
 35 40 45

Arg Gln Pro Cys Leu Gly Leu Gln His Glu Arg Gly Arg Pro Leu Arg
 50 55 60

Arg Gln Arg Ser Met
 65

<210> 22
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> virus

Met Pro Arg His Glu Val Ala Gly Asn Ile Val Ser Cys Thr Ser Asn
 1 5 10 15

Arg Ile Met Ser Ser Arg Ser Phe His Glu Arg Gly Gly
 20 25

<210> 23
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 23

Arg Cys Glu Trp Leu Thr Ser Pro Gly Arg Ile Gly Leu Cys Ser Thr
 1 5 10 15

Ala Pro Leu Met Thr Asp His Val Leu Leu Arg Ile Met
 20 25

<210> 24
 <211> 66
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 24

Thr Ser Asn Arg Val Arg Cys Arg Phe Ser Leu Pro Ser Thr Lys Ser
 1 5 10 15

Thr Thr Arg Arg Arg Arg Pro Ser Val Leu Phe Thr His Gly Gly Gln
 20 25 30

Arg Gly Phe Ala Val Pro Tyr Pro Arg Gly Lys Leu Ala Asn Gly Tyr
 35 40 45

Arg Val Pro Val Gly Ser Ala Ser Ala Arg Leu Leu Leu Tyr Cys Arg
 50 55 60

Thr Met
 65

<210> 25
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 25

His Arg Arg Arg Arg Pro Leu Val Val Asp Glu Arg His Tyr Leu Phe
 1 5 10 15

Met Ala Lys Ala Gly Leu Gln Gly Trp Pro Arg Arg Lys Lys Arg Gly
130 135 140

Phe Pro Arg Lys Pro Pro Thr Arg Arg Pro Glu Gly Val Arg Asn Leu
145 150 155 160

Leu Glu Arg Asp Phe Ser Ala Leu Glu Pro Glu Thr Lys Trp Val Thr
165 170 175

Asp Ile Thr Glu Ile Val Thr Asp Glu Gly Lys Leu His Leu Cys Val
180 185 190

Val Leu Asp Leu Tyr Ser Lys Leu Ile Met Gly Trp Ser Met His His
195 200 205

Arg Gln Asp Arg Pro His Gly Gly Ser Arg Gly Thr Asp Gly Gly Leu
210 215 220

Ala Ala Arg Gly Arg Arg Arg Gly Asp Pro Ala Phe Arg Ser Arg Arg
225 230 235 240

Ala Val His Gln Arg Tyr Val Pro Glu Val Pro Arg Gln Pro Cys Leu
245 250 255

Gly Leu Gln His Glu Arg Gly Arg Pro
260 265

<210> 28
<211> 52
<212> PRT
<213> virus

<400> 28

Arg Cys Ser Arg Trp Met Thr Thr Arg Ala Thr Cys Ile Ala Thr Gln
1 5 10 15

Cys Arg Ser Pro Pro Ser Ser Thr Ile Arg Cys Glu Ser Arg Pro Pro
20 25 30

Cys Asn Met Leu Ser Val Tyr Trp Phe Asn Arg Pro Leu Trp Ala Lys
35 40 45

Thr Gln Leu Met
50



<210> 29
 <211> 67
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 29

Pro Gln Gly Arg Arg Phe Phe Arg Pro Lys Gly Arg Leu Gly Gly Val
 1 5 10 15

Arg Arg Gly Ser Pro Thr Leu Phe Arg Arg Ser Leu Ser Lys Glu Ala
 20 25 30

Ser Ser Gly Ser Val Phe His Thr Val Ser Met Val Ser Ile Thr Val
 35 40 45

Ser Ser Pro Phe Ser Trp Arg Gln Thr Thr Arg Ser Arg Tyr Leu Leu
 50 55 60

Ser Met Met
 65

<210> 30
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> virus

<400> 30

Ala Gln Ala Leu Arg Phe Gly Pro Gly Arg Ala Trp Ala Phe Glu Arg
 1 5 10 15

Arg Lys Ser Arg Met Arg Ser Ile Trp Ser Ser Leu Arg Pro Met Met
 20 25 30

Pro Ala Arg Arg Ile Cys Ser Ser Arg Ala Ser Ser Pro Met Gly Ala
 35 40 45

Leu Lys Phe Arg Thr Ala Arg Thr Met
 50 55

<210> 31
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>

<223> amorce sens

<400> 31

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

<210> 32
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> amorce anti-sens

<400> 32
 gcgatggttg agtctcgact a

21

<210> 33
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> amorce anti-sens

<400> 33
 aggttagcagg cgatata

17

<210> 34
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> amorce sens

<400> 34
 ccttctggag agggatttc

19

<210> 35
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> amorce anti-sens

<400> 35
 tgttacctgc tacttcgtgc

20

<210> 36
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220>
 <223> amorce sens

<400> 36
 tagagttgag aggcgtgacc

20



<210> 37
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> amorce anti-sens

<400> 37
ccttatccag tggettttgg c



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire



DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		HXHV1
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		FR0308174
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Séquences nucléiques et protéiques du virus HXHV et utilisations		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
- bioMérieux - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	CHEMIN
	Prénoms	Isabelle
Adresse	Rue	2, montée des soldats
	Code postal et ville	619131010 CALUIRE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	TREPO
	Prénoms	Christian
Adresse	Rue	4, passage du Verdier Sud
	Code postal et ville	619151010 BRON
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Marcy l'Etoile, le 6 janvier 2004 Elisabeth DORGET - PG 10871 Ingénieur Brevets		

PCT/FR2004/050310



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.